

ANNÉE 1973

N°

N° 44

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MELANOMES MALINS

(A propos de 80 cas)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 12 NOVEMBRE 1973

PAR

Christian GOUDOT

Président du Jury : M. le Professeur J.P. MIZON
Juges : M. le Professeur G. PERDU
: M. le Professeur P. VIVES
: M. le Docteur F.X. CARTON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551524_0019

ANNÉE 1973

N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MELANOMES MALINS

(A propos de 80 cas)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 12 NOVEMBRE 1973

PAR

Christian GOUDOT

Président du Jury : M. le Professeur J.P. MIZON
Juges : M. le Professeur G. PERDU
: M. le Professeur P. VIVES
: M. le Docteur F.X. CARTON

A MA FEMME,

dont le soutien et la présence ont permis de mener à bien
ces longues études

A MON FILS,

pour les joies qu'il me donne

A MES PARENTS,

pour leur appui constant et leur immense tendresse

A MES BEAUX-PARENTS,

pour leur compréhension et leur affection

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MON MAITRE et PRESIDENT de THESE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MIZON

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Thérapeutique à titre personnel

Chevalier des Palmes Académiques

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse.

J'ai pu apprécier votre enseignement et l'étendue de votre expérience.

Vous avez accepté de juger ce travail ; qu'il me soit permis de vous témoigner ma très respectueuse gratitude.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur Gérard PERDU

Doyen Honoraire de la Faculté
Chirurgien-Chef des Hôpitaux
Professeur titulaire de la Chaire d'Anatomie
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre du Mérite

Comme étudiant et stagiaire, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement, la clarté de votre jugement, votre jeunesse d'esprit et la grande bonté que vous savez témoigner à chacun.

Je suis particulièrement heureux que vous ayez accepté de siéger dans ce jury.

Je vous prie de trouver ici l'assurance de mon fidèle et respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Pierre VIVES

Maître de Conférence agrégé d'orthopédie et de
traumatologie

Chirurgien des Hôpitaux

J'ai eu le privilège d'être parmi vos étudiants.

J'ai été immédiatement conquis par l'attrait que vous donnez
à la chirurgie, la portée de votre enseignement clinique et
la richesse de vos qualités humaines.

Votre présence parmi nos juges est un honneur dont je vous
remercie.

Monsieur le Docteur CARTON François-Xavier

Chef de Service de Dermatologie au C.H.U.
Croix de Guerre.

Vous m'avez accueilli avec bienveillance lors de
mon premier stage hospitalier.

Je vous remercie vivement de la grande sollicitude
avec laquelle vous avez dirigé ce travail.

Vous avez bien voulu me confier les observations
qui font l'objet de cette thèse. Qu'elle soit pour
vous le témoignage de ma reconnaissance et de mes
sentiments respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Monsieur le Professeur QUICHAUD
- Monsieur le Professeur PLAQUET
- Monsieur le Docteur CALAIS
- Monsieur le Docteur BAL
- Monsieur le Docteur DEZOTEUX

A CEUX DE MON STAGE INTERNE

- Monsieur le Docteur BRAILLON
- Monsieur le Docteur RONSIN
- Monsieur le Docteur BOURGEOIS.

INTRODUCTION

Notre étude a porté sur 80 mélanomes malins dont furent atteints 78 malades : l'un deux, en effet, était porteur de 2 mélanomes primitifs. L'autre fit, à 11 ans d'intervalle, 2 mélanomes primitifs. Un des malades portant un mélanome unguéal et péri-unguéal fut d'emblée confié au chirurgien pour amputation du doigt, l'autre était atteint de métastases cutanées étendues sans qu'ait pu être mise en évidence la tumeur elle-même. Les 78 autres furent opérées suivant la même technique, électro-dissection, par le Docteur F.-X. CARTON (25-26) pour 76 d'entre eux et par le Docteur CARLIER pour les 2 autres.

A partir de ces observations, nous avons étudié la clinique, l'histo-pathologie, l'évolution, le traitement et le pronostic de ces tumeurs.

Pour l'avenir, les récentes méthodes d'investigation paraclinique : thermographie, iodoquine marquée, bléomycine marquée, immunologie, études enzymatiques permettent d'espérer qu'il sera bientôt possible de mieux cerner l'évolutivité de ces tumeurs et de mieux traiter les mélanomes malins et leurs éventuelles métastases.

.....
: G E N E R A L I T E S :
.....

I - LES MELANOCYTES

sont des cellules productrices de mélanine.

A - DISTRIBUTION

Ils se rencontrent normalement dans l'épiderme, la rétine, la tunique vasculaire, les membranes cérébrales (leptoméninges). On les trouve également mais plus rarement et en nombre plus restreint dans la muqueuse des voies aéro-digestives. Leur nombre varie fortement suivant la région cutanée. Dans l'épiderme, on les estime à $2 \cdot 10^9$ avec une moyenne d'environ $1\,500\text{ mm}^2$. Il n'y a aucune différence quantitative entre la race blanche et la race noire. Chez cette dernière toutefois le mélanocyte est beaucoup plus productif.

B - HISTOLOGIE

Le mélanocyte se présente sous la forme d'une cellule fortement ramifiée. Les dendrites très longs et très fins peuvent atteindre jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épiderme.

Le noyau est très coloré, arrondi ou ovale parfois échancré ou double. Le cytoplasme est clair, assez homogène légèrement acido-phile et des colorations déterminées permettent d'y confirmer la présence de mélanine.

La Dopa-réaction est fondamentale mais non spécifique car il existe des mélanocytes qui ne sont pas Dopa positifs mais seulement phosphatase-alcaline positifs.

.../...

C - PROPRIETES

Le mélanocyte effectue la synthèse de la mélanine ; l'élément responsable de ce processus étant représenté par le mélanosome qui subit trois stades évolutifs connus sous le terme de "pré-mélanosomes" I, II et III.

Pour PRUNIERAS (147), de nombreuses relations lient "in vitro" le mélanocyte avec les autres éléments cellulaires environnants ; en effet, un voile cytoplasmique du kératinocyte s'empare du matériel pigmentaire produit par les mélanocytes ; il s'agit d'une cytophagocytose. L'activité phagocytante des kératinocytes tiendrait sous sa dépendance la synthèse de la mélanine par un mécanisme d'auto-régulation ; plus la phagocytose est importante et plus cette synthèse est stimulée pour compenser la déperdition en mélanosomes ; inversement, l'inhibition de la phagocytose entraînerait le ralentissement et le blocage de la synthèse par saturation du mélanocyte en mélanosomes.

"In vivo", cette phagocytose des dendrites mélanocytaires est effectuée à la fois par les kératinocytes et pour BLEUET (13) en cas d'incontinentia pigmenti par les macrophages du derme.

D - ORIGINE

De nombreuses hypothèses essaient d'expliquer l'origine du mélanocyte. La plus retenue est la théorie neuro-ectodermique de MASSON (120-121).

1° - La théorie neuro-ectodermique de MASSON :

Pour cet auteur, le mélanocyte trouverait son origine dans la crête neurale, point de départ de tout le système nerveux. Cette hypothèse repose sur l'analogie qui existe entre un mélanocyte et une cellule nerveuse au point de vue histologique (aspect, coloration) et sur la ressemblance frappante avec les corpuscules de perception tactile qui auraient d'ailleurs la même cellule originelle que le mélanocyte.

2° - La théorie mésenchymateuse :

Pour KOLLIKER (102), le mélanocyte proviendrait du tissu mésenchymateux. Del Rio Hortega, dans un important travail consacré à la pigmentation mélanique des mammifères, pense que le mélanocyte serait une cellule d'origine mésenchymateuse ayant migré pendant la vie embryonnaire du derme vers l'épiderme.

VILTER (174) confirme par ses travaux cette affirmation et fait la constatation suivante : "La cellule rameuse du derme se révèle comme une véritable cellule amiboïde capable de gagner par migration active l'épiderme de l'animal" et pour lui l'origine du mélanocyte intra-épithélial apparaît très claire : c'est une cellule dermique émigrée.

3° - La théorie épithéliale :

UNNA (172), BLOCK (14) et ALLEN (3) considèrent que les cellules pigmentaires ont une origine épithéliale. Pour ces auteurs, il n'y a pas de différence de nature entre cellule malpighienne de l'épiderme et mélanocyte qui serait pour ALLEN (3) "une cellule basale transformée n'ayant aucun rapport avec la crête neurale". De sorte que les mélanomes ne seraient autre chose que des tumeurs épithéliales capables de synthétiser la mélanine.

II - La MELANINE

A - GENERALITES

La mélanine est un produit de polymérisation de certains dérivés oxydés du phénol. Son poids moléculaire dépasse 20.000. Au cours de sa synthèse, le mélanosome (prémélanosome I) se présente sous la forme d'une vésicule à paroi double qui prend un aspect ovoïde contenant un ou plusieurs filaments (prémélanosome II) dont les plus internes subissent une densification de la molécule de structure (prémélanosome III). Au stade terminal, le mélanosome mature contient des grains de mélanine dont la synthèse est terminée. Biochimiquement, la première étape de celle-ci consiste en l'oxydation d'un acide aminé, la tyrosine (4 hydroxyphényl-alanine) par une phénolase, la tyrosinase. Cette oxydation produit la Dopa, mise en évidence par la réaction de BLOCK (14) qui est très intéressante puisqu'elle permet de distinguer les cellules formatrices, des cellules simplement tatouées (mélanophores). Le produit de condensation et de polymérisation final se lie aux protéines cellulaires.

.../...

B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La couleur normale de la mélanine est noire mais peut varier du jaune pâle au noir goudron en passant par l'orange, le marron et le bleu.

La différence de couleur serait la conséquence d'une liaison protéique différente. La mélanine est insoluble dans l'eau mais soluble dans l'acide sulfurique, les alcalis, les liposolvants et l'alcool. Elle est décolorée par l'eau oxygénée, le permanganate, le bichromate et l'acide oxalique. La composition chimique exacte de la mélanine reste très hypothétique car il est difficile de l'isoler de sa liaison protéique ; sa concentration dans les tissus est très faible.

C - PIGMENTATION NORMALE

Chez un même individu, la peau, les cheveux et les yeux peuvent avoir des couleurs différentes. C'est probablement la conséquence de différences dans les liaisons protéiques mais aussi de l'activité fonctionnelle de mélanocytes particuliers. Le phénomène ne dépend donc pas du nombre des mélanocytes.

L'albinos, le blanc et le noir présentent le même nombre de mélanocytes mais chez l'albinos, la tyrosinase est absente.

Quant à la couleur du noir, elle peut s'expliquer de différentes façons :

- taux de tyrosinase augmenté,
- inhibition moindre de la tyrosinase,
- modification du mélanocyte avec activité accrue de la tyrosinase.

D - FACTEURS INTERVENANT dans la REGULATION de la MELANOGENESE

L'activité du mélanocyte est soumise à l'influence de facteurs génétiques, biochimiques, hormonaux et nerveux.

1° - L'hérédité :

préside à la coloration de la peau humaine et chez l'animal au nombre de couleurs ainsi qu'à leur répartition.

Elle conditionne la synthèse des enzymes essentielles à la pigmentation : la phényl-alanine transférase dont l'absence dépigmente l'idiot phénylpyruvique et la tyrosinase que l'albinos ne peut synthétiser.

.../...

2° - L'influence hormonale :

a) L'ypophyse =

Le fonctionnement de l'appareil pigmentaire et son évolution paraît être commandé en grande partie par l'hypophyse qui secrète :

- . l'A.C.T.H., entraînant un brunissement des téguments d'apparition lente comme en témoigne l'hypersecrétion réactionnelle déclenchée par l'insuffisance de la cortico-surrénale qui est à l'origine de la mélanodermie réactionnelle.
- . le M.S.H. (mélanocyte stimulating hormone) qui est sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse et qui a un poids moléculaire d'environ 4 000.
- . la M.S.H. (alpha) est trois fois plus active que la M.S.H. (bêta). La formule de structure de ces deux substances est connue et peut se faire par voie de synthèse.

b) L'épiphyse :

Pour LERNER (109), elle secrète une hormone d'éclaircissement qui est un dérivé chimique de la sérotonine : la mélatonine et le méthoxythryptophol.

c) Autres hormones :

Dans l'hyperthyroïdie, il se produit vraisemblablement une oxydation accrue de la tyrosine et des influences de la part du système nerveux sympathique ne sont pas exclues. Les stéroïdes de la surrénale et des gonades exercent souvent un rôle par effets direct ou indirect (truchement de l'hypophyse).

3° - L'influence biochimique :

a) Les acides aminés :

Expérimentalement, des régimes carencés en cystine, cystéine, méthionine, tryptophane, provoquent des altérations de la pigmentation. En pathologie humaine, dans le syndrome associant phényl-pyruvinurie et oligophrénie dû à l'incapacité de l'organisme à assurer l'hydroxydation de la phénylalanine en tyrosine, on note la présence d'une peau mal pigmentée et ne possédant pas le pouvoir de bronzer au soleil.

.../...

b) Les vitamines :

jouent également un rôle puisque en soumettant des animaux à un régime carencé en cuivre, on obtient une décoloration de leur poil alors que tout redevient normal en administrant de l'acide pantothénique (vitamine B⁵).

4° - Autres facteurs

Parmi eux, nous distinguons :

- . les ultra-violets, responsables du brunissement de la peau sous l'action du soleil par stimulation de la mélanogénèse
- . les médicaments dont l'action précise n'a pas toujours été élucidée chez l'homme. Sur la peau de grenouille, on peut mettre en évidence une décoloration de la mélanine ou une hyperpigmentation que l'on peut ensuite faire disparaître avec d'autres produits.

Nous citerons :

TABLEAU I

DECOLORATION	HYPERPIGMENTATION	INHIBITION
Alpha et Beta M.S.H. A.C.T.H. Caféïne	Mélatonine (épiphyse) Noradrénaline Adrénaline	Ergotamine et dérivés Benzodioxane Benzylamidochlor-éthyle
Iproniazide	Sérotonine Acétylcholine	Tolézoline
Réphénytoïne Progestérone	Triq-iodothyrosine Acétazolamine	

III - Les NAEVI MELANIQUES CUTANES

Les naevi qui contiennent des thèques de cellules de UNNA sont seuls à pouvoir dégénérer ; ce sont les naevi naevo-cellulaires. Ceux dûs à l'hyperplasie ou à l'hypoplasie des éléments normaux de la peau mais ne contenant pas de mélanoblastes embryonnaires constituent le groupe des hamartomes

.../...

Les éphélides ou tâches de rousseur sont constituées par une simple augmentation physiologique de nombre et de taille sans aucune cellule de UNNA. Elles restent donc toujours bénignes.

Les naevi naevo-cellulaires forment un groupe très varié et le réveil de leur potentiel prolifératif peut toujours aboutir à la formation du mélanome malin : il s'agit pour le Professeur DUPERRAT (56) =

- . du lentigo : qui est le plus répandu des naevi ; il tire son nom de sa taille et de son aspect lenticulaire. Tâche brune, plane ou jaune, saillante, le lentigo est bien connu : c'est la "mouche" des élégantes du passé. Sa teinte peut être uniforme, parfois criblée de points pigmentés plus foncés ou cernée d'un halo plus clair.
- . de la verrue molle : naevus tubéreux, classique "grain de beauté" qui réalise une élévation parfois hémisphérique d'une teinte rosée ou beige, à la surface de laquelle se détachent de petits points pigmentés généralement plus foncés ; souvent, quelques poils, parfois quelques dépressions. Sa consistance est molle et rénitente.
- . du naevus mollusciforme : polypoïde ou verruqueux mou qui est un naevus très en relief, mou un peu étranglé à sa base légèrement mamelonné que l'on observe le plus souvent sur le tronc.
- . du naevus papillomateux : étalé en nappe ou disposé en travées à la manière de certains naevi verruqueux dont il a l'aspect et dont seul l'histologie pourrait le différencier.
- . du naevus pigmentaire verrucoïde : certains naevi prennent chez l'adulte un développement important constituant des tumeurs de plusieurs centimètres de diamètre, végétants en surface, criblés de grains kératinosiques et un peu étranglés à leur base.
- . du naevus en dôme : que le Professeur DUPERRAT (56) décrit "comme une saillie lisse régulière, glabre sans verrucosité ni squame", de consistance ferme franchement incrustée dans le derme et semblant même s'infiltrer assez profondément". Sa taille varie d'un grain de café à un gros macaron. Sa teinte est presque toujours noir-anthracite avec des reflets bleutés.

: : : E T U D E C L I N I Q U E : : :

Les mélanomes malins ou naevo-carcinomes (nous utiliserons l'abréviation N.C.) sont des tumeurs qui proviennent de la dégénérescence des naevi naevo-cellulaires. Dans certains cas, la tumeur survient sur un naevus préexistant mais cette lésion initiale n'est pas toujours retrouvée. Le N.C. peut apparaître en peau saine, on estime alors que le naevus était passé inaperçu (achromique) ou qu'il n'existait qu'à l'état histologique.

Les appellations "naevo-carcinome" et surtout "mélanome malin" sont à l'heure actuelle les plus employées pour désigner les tumeurs malignes du système pigmentaire et ont remplacé les termes "naevo épithéliome", "mélano-épithéliome", "sarcome", "mélanosarcome" ou encore "mélanoblastome". Nous retiendrons les termes de mélanome malin ou naevo-carcinome pour étudier ces tumeurs.

I - RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES et ETIOLOGIQUES

A - FREQUENCE

Elle est très difficile à apprécier ; TURKINGTON (171) donne une fréquence de 1 pour 100.000 par an ; SPITALIER (160) rapporte quant à lui une fréquence de 1,7 pour 100.000 par an. Quoi qu'il en soit, le mélanome malin est un cancer rare : 20 fois plus rare que le cancer du sein ou du poumon, beaucoup moins fréquent que les autres épithéliomas cutanés.

B - REPARTITION suivant l'AGE et le SEXE

GLICENSTEIN (75) observe dans sa thèse une très nette prédominance féminine : 67 % ; l'existence d'un plus grand nombre de cas chez la femme reste difficile à expliquer ; certains facteurs hormonaux, en particulier au cours de la grossesse ou de la puberté ont un rôle probable.

.../...

Nous retrouvons également cette prédominance féminine avec la répartition suivante sur trois statistiques.

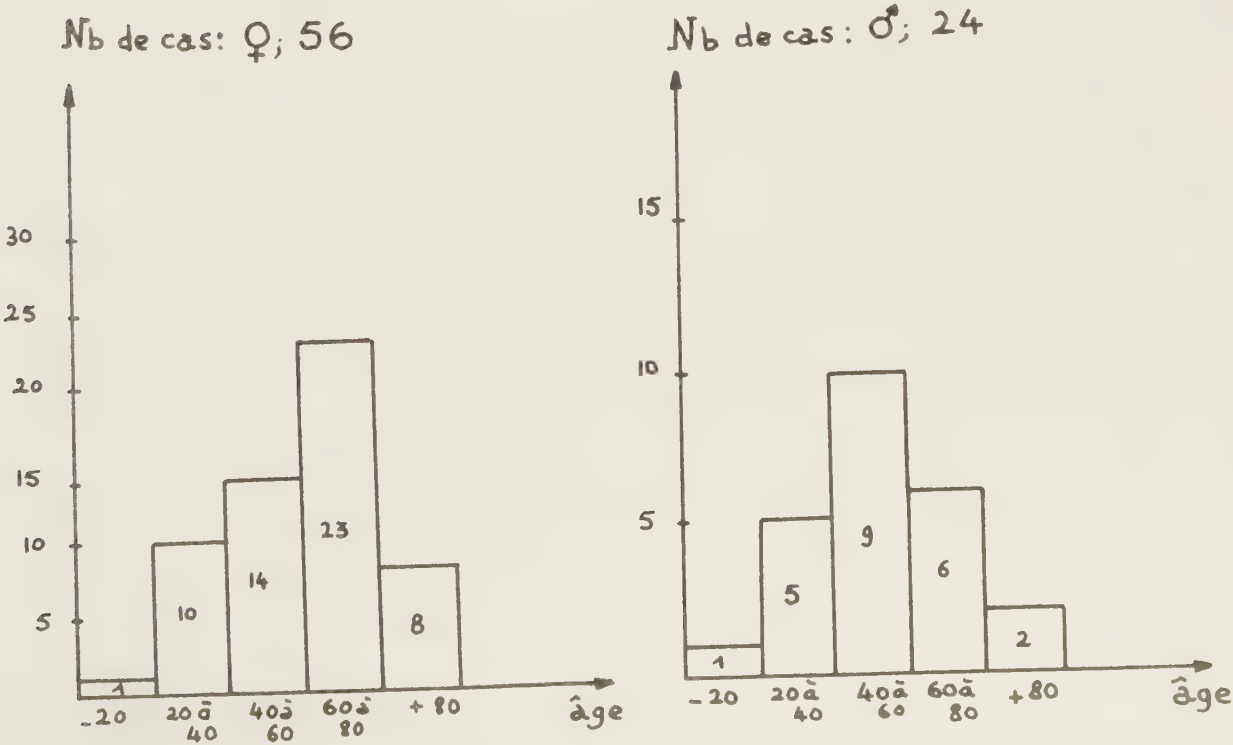
TABLEAU II

ANNEES	1962 (22 cas)		1967 (42 cas)		1973 (80 cas)	
SEXE	FEM.	MASC.	FEM.	MASC.	FEM.	MASC.
NOMBRE DE CAS	14	8	29	13	56	24
POURCENTAGE	63,64	36,36	69	31	70	30

Pour SPITALIER (160), le début apparent de l'affection se produit chez les hommes à un âge médian de 44 ans (avec un maximum entre 30 et 35 ans) et chez les femmes à un âge médian de 55 ans (avec deux maxima, entre 30 et 35 ans, et 60 et 65 ans).

Nous retrouvons une moyenne d'âge masculine de 55 ans et féminine de 56 ans avec la répartition par tranche d'âge indiquée au tableau

TABLEAU III



C - FACTEURS ETIOLOGIQUES

1° - Prédispositions héréditaires

La possibilité d'un facteur héréditaire a été discutée par TURCKINGTON (171) qui a rassemblé 18 cas de survenue non simultanée chez des jumeaux et 21 cas familiaux.

En ce qui concerne les N.C. familiaux, il a remarqué qu'il n'existait aucune influence de la localisation ou du sexe.

Dans un article récent, ARNEAULT (7) rapporte une observation plus intéressante de jumeaux momozygotes qui présentèrent un mélanome malin à 53 ans ; la concordance du mélanome, sa localisation identique et l'âge du début de la tumeur indiquaient clairement la prédominance du rôle génétique dans le développement de leurs tumeurs plutôt que celui des facteurs environnants.

Les mélanomes primaires multiples sont par contre indiscutables et représentent selon KORTING et BREHM (103), 3,6 à 1,7 % de tous les mélanomes. Cette proportion nous semble forte ; (0,80 % pour nous) car l'interprétation des faits est toujours difficile et il faut être sûr qu'il ne s'agit pas de métastases cutanées.

2° - Rôle des traumatismes

Il est difficile à analyser car il s'agit là d'une notion universellement admise. Il est classique de dire en matière de N.C. que les "naevi soumis à une irritation chronique sont plus que les autres susceptibles de dégénérer".

Pour ALPERINE (4), "le peigne du coiffeur, le rasoir du matin, la bretelle du soutien gorge, la boucle de la jarretelle sont régulièrement évoqués mais rien ne prouve qu'ils soient en cause car des milliers de grains de beauté sont quotidiennement traumatisés sans se transformer et des milliers de mélanomes ont apparu en dehors de tout traumatisme".

.../...

Notre attitude est plus nuancée ; nous avons retrouvé cette notion de traumatisme 18 fois, soit 22,5 % de nos cas.

Les agents traumatisants ont été multipliées :

- baleine de corset (Obs. 61 et 67)
- rasoir (Obs. 1 et 55)
- sac de ciment (Obs. 22)
- ventouse (Obs. 39)
- cul de bouteille (Obs. 4).

Dans la moitié des cas, le traumatisme a été fortuit et violent ; pour le reste, le développement mélanique de la tumeur a fait suite à des irritations chroniques en particulier l'observation suivante :

OBSERVATION n° 1 : M. L... Serge, âgé de 29 ans,

Ce jeune homme était porteur de nombreux naevi pigmentaires du visage. Nous en avons enlevé 2 au bistouri électrique en 1950 et 4 en 1952. Le 24 Octobre, il se présente porteur d'un naevo-carcinome de la lèvre supérieure sous la narine gauche. Le naevus avait été de nombreuses fois coupé par le rasoir avant de se transformer en quelques mois. Aucune adénopathie n'est observée au premier examen. Le 27 Octobre 1956, électro-dissection sous anesthésie locale.

- Examen anatomo-pathologique n° 71 177 (Professeur DUPERRAT) confirme le diagnostic de naevo-carcinome. En effet, on trouve des amas infiltrant la profondeur et envahissant la couche musculaire. Les grandes cellules fusiformes sont chargées de mélanine : naevo-carcinome en pleine évolution.
- Evolution : aucune récurrence n'est observée en 1967.

Perdu de vue en Septembre 1973.

3° - RÔLE de la LÉSION PRÉEXISTANTE

Il est souvent difficile de faire préciser la date d'apparition d'un naevus, si ce n'est au niveau des parties découvertes ; le mélanome malin peut survenir soit :

.../...

• sur peau saine : c'est le N.C. malin d'emblée :

il s'agit de l'apparition spontanée d'une tâche pigmentée sur une zone dépourvue de toute anomalie connue ; SPITALIER (160) écrit : "Tout naevus acquis, pigmenté ou non, non spontanément réversible, évolutif, surtout dans un de ses territoires d'élection, sera suspecté en soi. (Obs. 11 bis).

• sur un naevus congénital de l'enfance :

OBSERVATION n° 2 : Mme D... Renée, âgée de 41 ans,

est adressée le 21 Avril 1964 par son médecin traitant et présente depuis la naissance un naevus pigmentaire de la partie supéro-externe de la jambe. Ce naevus fut blessé lors d'une chute il y a 4 ans. Actuellement, la patiente présente une lésion mélanique de plus de 5 cm de diamètre, dont la partie centrale est rose, à peine colorée et la périphérie noire. Les bords sont polycycliques. Il n'y a pas d'adénopathie.

Le 19 Mai 1964, électro-dissection sous anesthésie locale.

- Examen anatomo-pathologique n° 166 181 (Professeur DUPERRAT)

Jambe droite : l'épiderme est hyperplasique. On observe une dense prolifération de cellules naeviques fusiformes au niveau du derme et de la zone de jonction. Les noyaux cellulaires sont polymorphes : ce naevus de jonction est déjà en voie de transformation en naevo-carcinome à cellules fusiformes. L'exérèse semble totale.

- Evolution : Excellent état en 1971.

• sur une anomalie préalable acquise :

la transformation survenant le plus souvent sur une mélanose acquise de DUBREUILH. 17 de nos patients soit 20 % environ présentèrent cette transformation. (Obs. 16, 21, 22, 23, 24, 32, 36, 38, 42, 44, 47, 48, 49, 58, 60, 71, 73)

4° - Autres facteurs étiologiques

- Chez les noirs, on rencontre presque toujours les mélanomes malins à la jonction plus claire des paumes, de la plante du pied et des joues.

ALPERINE (4) écrit : "tout se passe comme s'il y avait une sorte d'immunité tissulaire".

.../...

- L'exposition solaire ne semble pas un argument probant puisque les mélanomes malins ne siègent pas uniquement sur des régions exposées. Il faut retenir également que les mélanomes sont plus fréquents sur les peaux claires que sur les peaux pigmentées.
- L'influence des hormones sexuelles sur l'évolution des mélanomes malins est affirmée par de nombreux faits cliniques :
 - . les mélanomes malins augmentent rapidement de fréquence après la puberté,
 - . une périodicité accrue après la ménopause est notée par SPITALIER (160). Nous retrouvons cette flambée une seule fois (Obs. 50).
 - . la grossesse a un rôle incontestable (Obs. 11, 12, 13, 34).
 - . les hormones sexuelles ne sont pas seule à jouer un rôle et il semble exister une influence surrénalienne et hypophysaire.
 - . ALBRICHT (1) a publié un cas de mélanome malin succédant à une surrénalectomie pour syndrome de CUSCHING.
 - . GLICENSTEIN (75) observe un décès par tumeur surrénalienne quelques années après l'ablation d'un naevus dégénéré.

II - ETUDE CLINIQUE

A - CIRCONSTANCES de DECOUVERTE

On peut évoquer le diagnostic de N.C. dans trois circonstances différentes, devant :

- un naevus mélanique préexistant qui se transforme : naevus congénital,
- une lésion apparue en peau saine,
- une adénopathie ou une métastase isolée.

.../...

1° - Transformation maligne d'un naevus préexistant

Avant toute modification, il s'agit d'un naevus cellulaire habituellement saillant et foncé, moucheté ou porteur d'un halo brun irrégulier, plus rarement plan, exceptionnellement pileux dont la bénignité était attestée par l'absence d'évolutivité et l'absence d'altération de voisinage. Quelles que soient les modalités étiologiques de transformation maligne doit être tenu pour suspect, tout naevus jusque-là quiescent qui subit les modifications suivantes décrites par DARIER (39). Le patient peut noter au niveau de la lésion initiale l'apparition de troubles fonctionnels à type de douleur locale, de prurit et surtout assiste à une transformation locale de cette tumeur :

- qui grandit brusquement,
- devient saillante, s'étale, se boursoufle en surface, change de teinte en devenant plus noire par plage ou en totalité,
- s'infiltré en profondeur et s'entoure d'un halo érythémateux inflammatoire.

En fait, ces signes n'ont qu'une valeur relative dite de "présomption" car certains naevi subissent des modifications identiques qui peuvent être conditionnées par :

- . les épisodes de la vie génitale,
- . l'âge et l'exposition solaire,
- . la folliculite sous-naevique lorsque ceux-ci sont pileux.

Trois signes sont habituellement considérés comme ceux d'une évolutivité défavorable et les témoins d'une transformation maligne ; il s'agit du saignement du naevus, de l'ulcération et de l'augmentation de volume avec hyperpigmentation. Tous les naevi ne dégénèrent pas mais certains semblent le faire plus volontiers. Cliniquement, il est impossible d'apprécier ce potentiel ; tout ce qu'il est possible d'affirmer c'est que pour le Professeur DUPERRAT (60) "les naevi acquis plus souvent que congénitaux, les naevi noirs saillants, en dôme ; ceux localisés aux membres inférieurs en particulier aux pieds

ceux situés au niveau des organes génitaux sont les plus aptes à dégénérer alors que les naevi tubéreux du visage et les naevi pileux ne le font pratiquement jamais".

2° - Mélanome malin d'emblée sur peau saine

Il s'agit soit d'un N.C. noir soit d'un N.C. achromique.

a) Le N.C. mélanique :

se présente de deux façons différentes : soit comme une tache mélanique plane, soit comme une tumeur saillante.

- La tache pigmentaire :

est très peu différente du naevus banal et ne s'en distingue que par quelques critères sans valeur formelle mais dont le groupement est suffisant pour entraîner une exérèse large avec examen histologique. Parmi ces critères, nous citerons :

- . sa teinte très foncée, d'un noir franc,
- . son apparition tardive, chez un adulte ou un vieillard,
- . son pouvoir d'extension rapide,
- . l'irrégularité de sa surface et de ses bords entourés d'un semis de petits éléments identiques comparables à la lésion initiale,
- . une infiltration plus ou moins nette débordant très peu de la lésion.

- La tumeur saillante :

est une tache pigmentée, surmontée d'un ou plusieurs bourgeons. Quelques fois, il s'agit d'une tumeur isolée, d'aspect polymorphe et de coloration variable : tantôt uniformément noire et facile alors à reconnaître, tantôt rouge rosé avec un granité plus foncé ou bien totalement achromique d'où la difficulté de son diagnostic.

b) Le N.C. achromique :

Les mélanomes achromiques sont relativement rares, ESTRADÉ (63) donne environ 20 % de N.C. achromiques sur l'ensemble des mélanomes malins. Nous en retrouvons dans 6 % de nos cas (Obs. 3,5,33,53,77)

.../...

Le mélanome peut être en partie décoloré, parfois totalement amélanique réalisant des aspects trompeurs simulants par exemple un épithélioma

OBSERVATION n° 3 : Mme N. Renée, âgée de 65 ans,

consulte le 7 Février 1966 pour une petite lésion nodulaire du dos du nez apparue quinze mois plus tôt et traitée par nitrate d'argent et galvanocautère par son médecin traitant. A l'examen, le diagnostic le plus probable de cette tumeur rose et molle est celui d'épithélioma baso-cellulaire kystique. Pas d'adénopathie. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 191 398 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO)

Le derme est entièrement occupé par une prolifération de cellules rondes à noyaux volumineux et vésiculaires. La tumeur paraît prendre naissance dans la zone de jonction.

L'hypothèse d'un naevo-carcinome achromique au début paraît la plus vraisemblable. L'exérèse a été complète.

- Evolution : Revue 4 mois plus tard en bon état et excellent état en Septembre 1973.

Sont de diagnostic possible ceux de la plante du pied qui simulent un botryomycome se présentant alors comme un bourgeon charnu de coloration rouge-rosé, saignant ou croûteux.

OBSERVATION n° 4 : M. N... Bernard, âgé de 50 ans,

est adressé le 30 Juillet 1971 par son médecin traitant pour une lésion de la face plantaire du pied droit, ayant l'aspect clinique d'un botryomycome entouré de deux petits placards noirâtres, aux deux pôles de la tumeur. 3 ans plus tard, il fut blessé par "un cul de bouteille" au niveau d'un naevus mélanique plantaire. Pas d'adénopathie. Le 12 Août 1971, exérèse au bistouri électrique (Docteur C...)

- Examen anatomo-pathologique n° 17 367 S (Professeur SMADJA)

La tumeur remise au laboratoire est constituée par une prolifération de cellules naeviques irrégulières ; à noyau souvent monstrueux. Cette prolifération pénètre l'épiderme qui est ulcéré sur une grande partie de son étendue. Il existe de part et d'autre de la tumeur principale deux petits foyers du même type : il s'agit d'un naevo-carcinome tout à fait caractéristique.

- Evolution : Revu le 7 Juillet 1973, bon état de la cicatrice. Pas d'adénopathie.

Les autres localisations sont de diagnostic clinique impossible sans avoir recours à l'examen histologique d'exérèse.

.../...

OBSERVATION n° 5 : M. S... Georges, âgé de 68 ans,

est adressé le 23 Janvier 1964 par son médecin traitant pour une tumeur ulcérée située à la face postérieure du pavillon de l'oreille droite. Cette tumeur qui a débuté deux mois et demi plus tôt est arrondie de 1 cm 1/2 de diamètre, de la couleur de la peau, sans aucune pigmentation. Son centre est ulcéré. Il n'y a pas d'adénopathie. Le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire est porté. Exérèse le 30 Janvier par électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 161 402 (Professeur DUPERRAT)
Biopsie de la face postérieure du pavillon de l'oreille montre une activité considérable de la zone de jonction. Il existe de nombreuses thèques achromiques. Ces dernières présentent une activité désordonnée avec des mitoses nombreuses : il s'agit d'un naevo-carcinome achromique en activité.
- Evolution : le 5 Février 1964, amputation partielle du pavillon de l'oreille. Ce malade fut suivi régulièrement car il était atteint de psoriasis. En 1968, il présenta un papillome non dégénéré du même pavillon. Il est en bon état en 1973

Quel que soit l'aspect sous lequel ils se présentent, tous les naevi d'apparition tardive doivent être tenus pour suspect, à fortiori s'ils s'évalent et si leur aspect clinique se modifie.

3° - Le mélanome métastatique d'emblée (Obs. 6, 7, 11 bis)

est fréquent pour PACK (141) et STEHLIN (164) qui considèrent que la révélation d'un N.C. par une adénopathie ou une métastase est une éventualité qui représente 10 % des cas. Il pose par exemple le problème d'une adénopathie isolée dans lequel le N.C. originel peut être une lésion minuscule ou inapparente dont la présence et la modification sont passées inaperçues.

OBSERVATION n° 6 : M. L... Jean, âgé de 20 ans,

est adressé le 7 Juillet 1966 par son médecin traitant pour un naevo-carcinome de la fesse gauche, cette tumeur aurait débuté à une date imprécise, il y a environ deux ans. Elle se présente sous la forme d'un noyau allongé selon l'axe du pli sous fessier. Il est impossible de savoir s'il existait un naevus auparavant. Ce malade se plaint de vomissements. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 199 044 (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre un mélanome malin ulcéré en surface. Son activité est considérable. Il existe des fusées vers la profondeur. Le type est mixte à la fois fusiforme et globulaire : mélanome malin en activité.
- Evolution : doit être hospitalisé les mois suivants, présente alors une métastase hépatique, puis des métastases cutanées. Nous apprenons que lors de la première consultation existait déjà une métastase cutanée axillaire.
Le malade décède quelques mois plus tard.

OBSERVATION n° 7 : Mme H... Marguerite, âgée de 64 ans,

consulte le 10 Juin 1966 pour des éléments nodulaires non disséminés dont le premier est apparu sur la nuque quelques mois plus tôt. Lors de l'examen, elle présente des nodules au niveau du nez, du cou, de la nuque, du dos et des membres. Il n'a pas été possible de déceler un mélanome cutané primitif. Pas d'adénopathie perceptible.

- Evolution : la malade est perdue de vue puis retrouvée au C.H.U. en 1973.

Les métastases secondaires viscérales sont quelquefois le premier signe de reconnaissance ; cependant, les deux localisations plus particulièrement révélatives sont ganglionnaires et cutanées.

III - FORMES CLINIQUES

Elles sont très nombreuses et pourraient être multipliées à l'envi.

A - FORMES TOPOGRAPHIQUES

1° - Au niveau de la tête et du cou

Les N.C. de la tête et du cou sont fréquents ; nous retrouvons 33 fois cette localisation ; 24 pour le sexe féminin et 9 pour le sexe masculin, soit 41,25 % de l'ensemble de nos cas.

Nous notons d'autre part une localisation préférentielle au niveau des joues chez la femme (13 cas sur 33) survenant le plus souvent sur une lésion d'apparition tardive comme la mélanose de DUBREUILH (11 cas).

TABLEAU IV

FRONT	3	1
NEZ	2	0
JOUES	13	4
OREILLES	4	2
COU	2	2
NOMBRE DE CAS	24 femmes	9 hommes

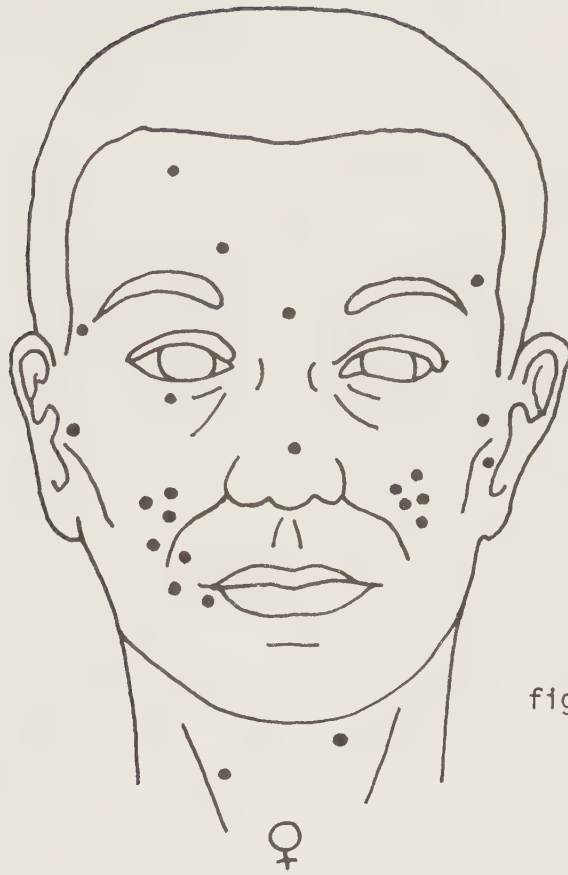


figure 1

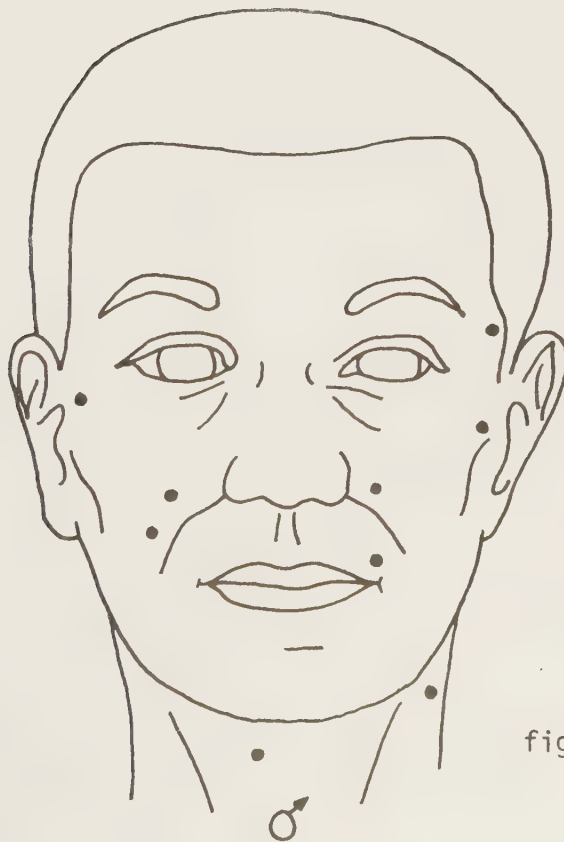


figure 2

Quant aux mélanomes du cuir chevelu, ils sont pour COWLEY (33) une mauvaise localisation, de diagnostic difficile ; la lésion est le plus souvent villeuse, peu pigmentée et croûteuse.

2° - Au niveau du tronc

Nous retrouvons 9 fois cette localisation soit 11,25 % de nos cas, avec une prédominance marquée au niveau du dos (voir tableau V). SPITALIER (160) note que les mélanomes du tronc sont proportionnellement plus nombreux dans le sexe masculin avec une localisation préférentielle au niveau de la paroi thoracique antérieure. Pour GLICENSTEIN (75), "cette localisation est particulièrement grave sans doute en raison de la proximité d'un double drainage lymphatique; à la fois axillaire et cervical et à la proximité du canal thoracique".

Nous avons placé en dehors de notre tableau une localisation vulvaire survenue sur mélanose de DUBREUILH (Obs. 44).

TABLEAU V

SIEGE	FEMMES	HOMMES	TOTAL DES CAS	% TOTAL	% PARTIEL
THORAX	1	1	2	2,5	22,22
ABDOMEN	2	0	2	2,5	22,22
DOS	3	2	5	6,25	55,55
	6	3	9	11,25	

3° - Au niveau du membre inférieur

Toutes les statistiques s'accordent sur la haute fréquence des N.C.
à ce niveau :

- 38,9 % pour PETERSEN et BODENHAM (144)
- 39 % pour MUNDT et GURALNICK (134)
- 44,5 % pour GLICENSTEIN (75) avec une petite prédominance féminine en particulier au mollet,
- Nous retrouvons 28 fois cette localisation (35 % de nos cas) avec une prédominance féminine marquée.

SIEGE	FEMMES	HOMMES	TOTAL DES CAS	% TOTAL	% PARTIEL
CUISSE	0	2	2	2,5	7,14
JAMBE (face ant.)	7	0	7	8,75	25
JAMBE (mollet)	8	3	11	13,75	39,28
PIED (plante)	2	4	6	7,5	21,67
PIED (talon)	0	2	2	2,5	7,14
	17	11	28	35	

TABLEAU VI

a) cuisse

le N.C. de la cuisse atteint le sujet jeune avec une localisation ganglionnaire fréquente surtout en cas de lésion du tiers supérieur.

b) Jambe

Il s'agit par excellence d'une zone d'élection féminine (15 cas) dont le point de départ est souvent la dégénérescence d'un naevus congénital ou ancien.

c) Pied

Le mélanome malin plantaire est fréquent (8 cas). Ce grand nombre peut s'expliquer du fait que cette localisation est souvent méconnue du malade ; d'autre part, étant plus souvent achromique, il n'inquiète pas.

4° - Au niveau du membre supérieur

le mélanome malin est bien moins fréquent au niveau du membre supérieur que partout ailleurs, 12,5% pour GLICENSTEIN (75) avec une prédominance marquée au niveau des doigts.

9 de nos malades présentèrent cette localisation soit 11,25 % dont 4 localisations unguéales.

Les N.C. des doigts et des oreilles en particulier au pouce et au gros orteil sont bien connus. Récemment, DAS GUPTA et BRASFIELD (41) les ont particulièrement étudiés.

TABLEAU VII

SIEGE	FEMMES	HOMMES	TOTAL DES CAS	% TOTAL	% PARTIEL
BRAS AVANT-BRAS MAIN	5	0	5	6,25	55,55
DOIGTS	3	1	4	5	44,44
	8	1	9	11,25	

Le professeur DUPERRAT (59) écrit à leur sujet "on peut dire que les panaris mélaniques sont une des affections le plus souvent méconnues".

Le panaris mélanique se présente sous deux aspects différents : le mélanomesous-unguéal et le mélanome péri-unguéal.

a) Le mélanome sous-unguéal

Il s'agit le plus souvent d'une tâche brune noirâtre siégeant à la base de l'ongle d'où elle est visible par transparence. Elle a l'aspect d'un hématome d'où les errements éventuels du diagnostic faisant penser à un traumatisme.

Quelques éléments en faveur du diagnostic positif sont les suivants :

- la teinte brunâtre persistante,
- l'extention progressive de la tâche qui s'élargit gagne l'extrémité de l'ongle et surtout persiste dans la région matricielle pouvant déborder sur le repli sus-unguéal.

Le Professeur DUPERRAT (59) insiste également sur deux autres aspects qui sont :

- la présence d'une traînée longitudinale pigmentée unique et sur un seul ongle,
- une fissure verticale de date récente noire ou brunâtre mais parfois aussi achromique.

Dans tous les cas, le diagnostic reste difficile.

OBSERVATION n° 8 : M. P... Edmond, âgé de 62 ans,

Cet ouvrier agricole présente une lésion localisée au niveau de l'ongle du pouce gauche. Il se souvient avoir reçu à l'âge de 12 ans un coup de marteau sur le pouce. A la suite de ce traumatisme, l'ongle est tombé et n'est jamais repoussé. Pendant toute sa vie, n'ayant plus la protection de l'ongle, il s'est fréquemment blessé à cet endroit. Les plaies recouvertes de croûtes, étaient longues à cicatriser, mais elles ne laissaient aucune trace et en particulier il n'a jamais remarqué l'existence d'un naevus ni de tâche noire à ce niveau. Depuis un an, le lit de l'ongle était le siège d'une plaie qui ne s'est jamais cicatrisée et qui, depuis environ 3 mois, s'est mise à bourgeonner. L'aspect actuel est celui d'un bourgeonnement occupant l'emplacement de l'ongle et de son pourtour.

Ce bourgeonnement forme un cercle bien limité dont le centre est déprimé, légèrement suintant et grisâtre. La tumeur est dure. Sa coloration est celle de la peau, il n'y a aucune tâche mélanique ni aucun liseré mélanique autour de la tumeur. Il n'y a pas de ganglions sus-épitrochléens. Il existe deux petits ganglions axillaires qui doivent être enlevés mais le chirurgien trouve que c'est inutile. La tumeur a été extirpée en bloc au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 45 759 (Professeur DUPERRAT)
Cette tumeur bourgeonnante et ulcérée est constituée par des thèques mélanoblastiques. Ces dernières se développent d'une façon anarchique. Les cellules présentent un grand polymorphisme : naevo-carcinome unguéal.
- Evolution : Dès le résultat de l'examen histologique, amputation du pouce.
En 1962, bon état.
Excellent état en 1973.

OBSERVATION n° 9 : Mme P..., âgée de 63 ans,

consulte le 17 Septembre 1960 pour une plaie au niveau de l'ongle de l'auriculaire droit.

- Examen anatomo-pathologique n° 116 450 (Professeur DUPERRAT)
L'examen des lames ne laisse aucun doute ; la plaie est infiltrée par une multitude de cellules naeviques, souvent isolées, tantôt pigmentées, tantôt achromiques. Elles paraissent très actives : naevo-carcinome du lit unguéal.
- Evolution : Amputation du doigt.
Bon état en 1973.

OBSERVATION n° 10 : Mme P... Alexandrine, âgée de 64 ans,

consulte le 3 juillet 1961 parce que depuis plusieurs mois l'ongle du pouce droit est le siège de modifications importantes : disparu par endroits, il est plus fin en d'autres et laisse voir un lit de l'ongle pigmenté, noirâtre, ainsi qu'un bourgeon à l'emplacement de la lunule. Exérèse au bistouri électrique le 22 Juillet 1961.

- Examen anatomo-pathologique n° 128 008 (Professeur DUPERRAT)
La coupe confirme d'une façon complète le diagnostic. La tumeur est faite de mélanoblastes en prolifération désordonnée. C'est un mélanome malin du lit de l'ongle.
- Evolution : Dès le résultat de l'histologie, l'amputation du pouce est pratiquée ainsi qu'un curage ganglionnaire. Les ganglions n'étant pas métastatiques, pas de récurrence 6 ans plus tard.
Excellent état en Septembre 1971.

b) Le mélanome péri-unguéal

Il est immédiatement reconnu et s'exteriorise autour de l'ongle sous forme d'une prolifération noire ; laissée à elle-même, la tumeur mélanique détruit l'ongle qui tombe spontanément et l'on voit se développer

une tumeur pigmentée, violacée, végétante (Obs. 35).

L'évolution des panaris mélaniques ne semble pas d'une gravité particulière :

- GIBSON (74) note 32 % de survie à 5 ans,
- DAS GUPTA (42) en trouve 38 %.

Tous notaient la gravité des formes avec adénopathie au premier examen.

B - FORME SUIVANT L'AGE

1° - N.C. de l'enfant

Classiquement, les mélanomes de l'enfant sont exceptionnels. Cette notion est d'autant plus nette depuis l'individualisation "du mélanome juvénile" par Sophie SPITZ en 1948 (162), variété de naevi constamment bénins dont les caractères histologiques différentiels avec le mélanome malin ont été précisés par le Professeur DUPERRAT (58)

<u>MELANOME JUVENILE</u>	<u>MELANOME MALIN</u>
Intégrité de l'épiderme	Propagation à la fois vers le haut et vers le bas
Nulle tendance à l'ulcération	Tendance à l'amincissement épidermique et à l'ulcération
Maturation cellulaire en allant vers la profondeur	Anaplasie complète
Assez monomorphe	Grand polymorphisme : cellules crinoïdes, cellules sarcomatoïdes, etc...
Noyaux assez semblables entre eux	Noyaux boudinés, monstrueux, bourgeonnants
Chromatine en réseau assez régulier	Chromatine en grenaille grossière signe important
Mitoses assez peu nombreuses	Mitoses souvent nombreuses et atypiques.

Les cellules sont toujours indépendantes	Présence de cellules filles jointives en amas
Pas de signes de souffrance nucléaire	Signes de souffrance nucléaire pycnose, condensation, etc...
Cellules géantes se rapprochant du type Touton	Cellules géantes par fusion de cellules naeviques monstrueuses
Pigment pauvre	Pigment parfois profus
Intégrité des lymphatiques	Présence parfois d'embolies lymphatiques (maître symptôme)

Chez l'enfant, on distinguera trois variétés de mélanomes malins :

- le mélanome malin congénital,
- le mélanome développé sur un grand naevus pigmenté géant,
- le mélanome malin proprement dit.

a) Le mélanome malin congénital

concerne la transmission de la mère à l'enfant d'un mélanome malin transplacentaire : la survenue d'une métastase placentaire ou chez le foetus d'une tumeur maligne est extrêmement rare puisque BRODSKY (21) en 1965 n'en retrouve que 17 cas dont 7 sont des mélanomes malins. HOLLAND (92), WEBER (177), DARGEON (38) en ont rapporté des cas authentiques. Cette variété s'expliquerait par le fait que de nombreuses conditions sont nécessaires pour que la transmission mère-foetus se réalise.

- effraction placentaire et envahissement des villosités choriales par le processus métastatique.
- passage des cellules tumorales chez l'enfant en phase terminale du travail lors de la séparation placentaire.

.../...

- ou encore diffusion des cellules tumorales dans la circulation foetale avant le développement d'un système immunitaire important.

Ces rares cas de mélanomes malins transplacentaires posent avant tout le problème de l'association grossesse-mélanome malin et LEMONNIER (108) préconise chez la femme à titre préventif l'exérèse :

- de tout naevus du tronc soumis à une irritation,
- d'un naevus plantaire ou génital plus apte à dégénérer,
- de tout naevus qui subit une modification avec étude histologique systématique de la pièce d'exérèse.

b) Le mélanome malin développé sur un grand naevus congénital
peut avoir une évolution redoutable par :

- la coexistence d'une mélanose méningée,
- la dégénérescence en mélanome malin.

Chez l'enfant, la transformation de cette dystrophie a longtemps été considérée comme exceptionnelle mais les travaux récents de REED (149) et GREELE (78) montrent que la transformation maligne survient dans 60 % des cas avant la puberté. Le diagnostic clinique de la transformation maligne est très difficile et l'évolution maligne presque constamment mortelle. LEMONNIER (108) note 3 survies à 5 ans sur 19 cas opérés.

c) Le mélanome malin de l'enfant

est très rare mais classique, résultant de la transformation maligne d'un petit naevus congénital ou acquis. On note essentiellement comme chez l'adulte sa prédominance dans le sexe féminin. Son maximum de survenue aux environs de 20 ans et sa localisation faciale élevée. D'autre part, DELACRETAZ (46) et LORETAN (115) admettent que la malignité du mélanome malin infantile est tout à fait comparable à celle de l'adulte.

.../...

2° - Les mélanomes malins du vieillard

n'ont guère de caractéristiques en dehors de leur grande fréquence à la face surtout chez la femme, leur survenue possible sur une mélanose de DUBREUILH et leur relative bénignité.

C - NAEVO-CARCINOME et GROSSESSE

La grossesse a une influence discutée ; si pour PACK et SCHARNAGEL (142) elle aggrave la maladie, pour WHITE et LINDEN (178) la différence n'est pas significative ; en effet, étudiant 71 observations de femmes en âge de procréer, ils rapportent à 5 ans une survie de 78 % parmi les femmes enceintes et de 54,3 % chez les femmes non enceintes.

Ils concluent qu'il n'y a pas d'influence significative de la grossesse sur les mélanomes malgré l'existence de quelques cas dramatiques isolés. Nous citerons 3 de nos observations en faveur d'une flambée évolutive au cours de la grossesse.

OBSERVATION n° 11 : Mme L... Anna, âgée de 29 ans,

présentait un naevus pigmentaire du mollet depuis sa naissance. Pendant la dernière grossesse, ce naevus a augmenté de volume. Il fut traité alors par un caustique. A l'examen du 15 Mai 1953, quelques mois après l'accouchement, il s'agit cliniquement d'un naevo-carcinome. Pas d'adénopathie. Electro-dissection sous anesthésie locale.

- Examen anatomo-pathologique n° 41 052 (Professeur DUPERRAT)
La prolifération naevique procède depuis la basale épidermique et réalise un aspect de naevus de jonction. Les thèques sont donc volumineuses et paraissent riches en pigment. Il existe plusieurs mitoses : c'est un naevo-carcinome en évolution.
- Evolution : il n'y eut pas de récurrence ni d'adénopathie.
En 1964, cette malade présenta un naevus mélanique malin d'emblée de l'avant. En 1966 bon état.

OBSERVATION n° 11 Bis : Mme L... Anna, âgée de 39 ans,

consulte le 21 Avril 1964 pour un petit élément mi-rose, mi-pigmenté de l'avant-bras gauche. Il n'y a pas d'adénopathie. Le 19 Mai, électro-dissection de la tumeur.

- Examen anatomo-pathologique n° 166 137 (Professeur DUPERRAT)
Il s'agit d'un cas typique de naevus de jonction avec une grande activité thécale. C'est le type même des naevus d'apparition tardive et de malignité d'emblée : naevus mélanique malin d'emblée.
- Evolution : le 26 Avril 1966, malade en excellent état. ainsi qu'en 1971.

.../...

OBSERVATION n° 12 : Mme D... Marcelle, âgée de 38 ans,

consulte le 20 Juillet 1962 pour un naevus du creux poplité gauche ayant augmenté de volume pendant une grossesse et depuis l'accouchement il y a un an. Ce naevus a ensuite été traumatisé. Le 20 Août, Electro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 141 642 (Professeur DUPERRAT)
- Evolution : curage ganglionnaire le 5 Octobre 1962, les ganglions ne sont pas métastatiques. Il n'y avait aucune métastase en Janvier 1963. Bon état en 1971.

OBSERVATION n° 13 : Mme M... Jeanne, âgée de 32 ans,

Le 16 novembre 1962, consulte pour une tumeur mélanique de la joue droite qui a augmenté de volume très nettement pendant une grossesse depuis un an. L'aspect clinique est celui d'un naevus verruqueux mou. Par prudence, on envisage l'exérèse au bistouri électrique, bien que le diagnostic de mélanome malin ne soit pas cliniquement posé. Exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 145 000 (Professeur DUPERRAT)
Il s'agit d'un aspect typique de naevo-carcinome mélanique. Les cellules ont une taille considérable. L'activité nucléaire est intense. Il s'agit d'un mélanome malin de la joue.
- Evolution : un curage ganglionnaire complet du cou est pratiqué un mois après l'intervention. Les ganglions ne sont pas atteints. Radiographie pulmonaire normale. Excellent état en 1971.

Pour MOULY (132), deux grandes règles sont à dégager :

- la modification d'un naevus au cours de la grossesse impose de façon impérative son exérèse à titre préventif,
- lorsque la transformation d'un N.C. coïncide avec la grossesse, une grossesse ultérieure doit être formellement déconseillée car elle peut être à l'origine de récurrence, de dissémination, voire de métastases.

D - FORMES PARTICULIERES SUIVANT LE POINT DE DEPART

1° - Mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH

La mélanose de DUBREUILH apparaît vers 40 à 60 ans sur la face plus rarement aux extrémités.

Cliniquement, elle se présente comme une lésion pigmentée se développant en peau saine. C'est une tâche polycyclique progressivement extensive, sepia ou brune, semée de quelques points plus foncés.

Sa surface est lisse ou verruqueuse.

Le mélanome malin apparaît en un quelconque point de la mélanose, son caractère pigmentaire n'est pas toujours manifeste et peut apparaître pâle, rose ou grise, avec une kératinisation en surface lui donnant une allure trompeuse. Nous assistons à cette transformation maligne dans 17 cas, soit environ 20 % de l'ensemble de nos malades.

.../...

Ce pourcentage très important de mélanome malin survenant sur mélanose de DUBREUILH pourrait s'expliquer par la théorie naevoblastique de MISHIMA (128). Cet auteur considère qu'il y a chez l'homme deux sortes de mélanomes malins décrits :

- le mélanome qui se développe à partir des naevi de jonction dermo-épidermiques,
- le mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH.

Entre les deux, existent des différences cliniques et biologiques. Le second, apparaissant avec l'âge sur les régions exposées, possède une vitesse de croissance d'invasion et un pouvoir métastatique moindre et ne peut prendre la forme achromique ; il est de plus radiosensible.

Dans les stades pré-cancéreux, le mélanome sur mélanose de DUBREUILH présente une prolifération active de mélanocytes prenant l'aspect de cellules claires stypiques, s'alignant à la zone de jonction dermo-épidermique, sans jamais fournir de nids de cellules naeviques comme dans les naevi jonctionnels.

De plus, on trouve un polymorphisme mélanosomique distinct : les formes de mélanosomes observés au microscope électronique différent aussi bien au stade pré-cancéreux que cancéreux.

L'auteur en déduit que les mélanomes malins dérivent de deux sortes de cellules ; les naevoblastes et les mélanoblastes, toutes deux issues de la crête neurale.

Selon le point de départ de la tumeur, on se trouvera en présence d'un mélanome malin naevocytique ou mélanocytique que MISHIMA se propose de considérer non pas comme une seule maladie mais comme deux maladies distinctes qu'il nomme "naevocytome malin" et "mélanocytome malin".

2° - Le mélanome malin des naevi bleus

Les naevi bleus de JADASSHON (96) apparaissent entre 20 et 40 ans et seraient selon DORSEY et MONTGOMERY (51) plus fréquents dans les races normalement hyperpigmentées.

- a) Le naevus bleu est presque toujours une lésion unique, d'une taille de 2 mm à 1 cm, bien limitée, lenticulaire, de coloration bleu-ardoisé.

C'est une macule à fleur de peau, donnant au palper une sensation d'infiltration superficielle. Il siège de préférence sur le visage, sur la face dorsale du poignet ou du pied. A côté de ces petites taches, il existe des naevi de taille plus importante (naevi bleus géants).

Le mélanome malin des naevi bleus est rare ; ALLEN et SPITZ (2) signalent six cas , JADASSHON et FRANCESCHETTI (96) un cas et FISCHER (68) un cas. C'est la survenue de nodules "en grain de plomb" tranchant par leur teinte plus foncée qui attire l'attention et nécessite son exérèse.

- b) Quant au naevus fuséo-coeruleus ophtalmo-maxillaris, il ne dégénère qu'exceptionnellement. De même, on ne connaît aucun cas de dégénérescence d'une tâche mongolique.

3° - Le mélanome malin et le naevus de SUTTON

Les naevi de SUTTON sont des tâches de lentigo entourées d'une aire achromique bien limitée. Leur pronostic est bénin mais un cas de dégénérescence a été publié.

E - FORMES EVOLUTIVES

De très nombreux auteurs comme STEHLIN et CLARCK (166), MEHNERT (124), PETERSEN et BODENHAM (144), FAUVET (67) ont essayé de classer les N.C. selon leur stade évolutif. Pour les uns, la classification est histologique, pour d'autres clinique ou mixte.

Quels que soient cependant les systèmes adoptés, ils ne permettent pas d'expliquer l'évolution de beaucoup de mélanomes malins.

Certains N.C. grossissent, récidivent, donnent des métastases et cependant la dissémination ne se fait qu'au bout d'une très longue évolution.

.../...

1° - Formes aiguës

Dans sa thèse, GLICENSTEIN (75) note que ces formes aiguës surviennent avec une plus grande fréquence chez l'homme dans la localisation thoracique haute ; il cite 30 cas où la mort est intervenue moins d'un an après l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie.

2° - Formes à "évolution bloquée" - Régression spontanée

Quelquefois, l'évolution du mélanome qui semblait inexorable s'arrête parfois fortuitement; d'autres fois indéfiniment, comme s'il existait un véritable "Statu quo" entre l'organisme et la tumeur. Les régressions et rémissions spontanées dont MABILLE (119) rapporte 21 cas, laissent apparaître toute l'importance des processus de défense immunitaire.

F - ASSOCIATIONS CANCEREUSES

Six de nos malades (Obs. 40, 52, 53, 58, 59, 71) ont présenté des affections néoplasiques successives, associées à leur naevo-carcinome.

1° - Lésions apparues avant le N.C.

C'est le cas de notre Obs. n° 59 qui avait présenté en 1956 un épithélioma du sein gauche et qui fit 8 ans plus tard un mélanome malin du poignet ; de même (Obs. 58), un autre malade présentait dans ses antécédents une exérèse des seins pour épithélioma glandulaire, l'un en 1941, l'autre en 1953, alors que l'on observa le N.C. qu'en 1970.

D'autre part, (Obs. 71), cet autre patient qui avait subi en janvier 1970 l'exérèse d'un épithélioma baso-cellulaire de l'angle interne de l'oeil droit présenta un an plus tard un N.C. pré-auriculaire droit.

.../...

2° - Lésions concomittantes :

Nous retrouvons cette association dans notre obs. n° 36. Ce malade présentait en effet un épithélioma spino-cellulaire de l'oreille droite ainsi qu'un mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH de la joue droite.

3° - Lésions néoplasiques apparues après le N.C. :

Mme L... (Obs. 53) avait présenté en 1949 un N.C. de l'éminence thénar gauche ; elle devait décéder quatre années plus tard d'un épithélioma glandulaire du sein. Nous rapprocherons de cette observation celle de M. L... (Obs. 40) qui, dix ans après une intervention pour N.C. de la plante du pied, présenta un épithélioma spino-cellulaire de la lèvre inférieure.

A la lumière de ces constatations, nous pourrions donc penser que chez certains sujets, il existe une véritable "prédisposition cancéreuse".

.....
: E T U D E H I S T O - C Y T O - P A T H O L O G I Q U E :
.....

Pour CHOME (28), face à une anomalie de petit volume, le clinicien posera quatre questions à l'histologiste :

- s'agit-il d'un mélanome ?
- l'exérèse passe-t-elle suffisamment au large de la lésion ?
- quel est son potentiel histologique de malignité ?
- le mélanome est-il malin ?

Selon le Professeur DUPERRAT (54), l'histologiste qui examine la coupe peut se trouver devant plusieurs possibilités :

- soit la lésion tumorale a été enlevée prophylactiquement,
- soit elle a été extirpée parce qu'elle se modifiait,
- ou encore le mélanome est apparu sur une mélanose de DUBREUILH.

I - ANATOMO-PATHOLOGIE

A - Le NAEVUS a été ENLEVÉ PROPHYLACTIQUEMENT

1° - Il existe une concordance entre la bénignité clinique et histologique :

selon le siège des cellules naeviques, nous retrouvons 3 structures fondamentales =

a) Le naevus pigmentaire dermique, qui en est la forme la plus simple, comprend de la superficie à la profondeur : l'épiderme qui est souflé par la masse naevique sous-jacente, avec en-dessous une bande de collagène dermique. Viennent ensuite des cordons compacts de cellules naeviques se groupant en thèques lobulées contenant des amas de pigment mélanique.

Les cellules naeviques du derme superficiel prennent l'aspect de cellules épithélioïdes. Elles sont ovalaires ou cuboïdes et possèdent un cytoplasme homogène avec un gros noyau rond ou ovalaire, pâle ou vésiculaire.

.../...

L'arrangement en thèques pigmentaires évoque pour MASSON (122) "une plante dont les tigelles verticales s'épanouissent au-dessous de l'épiderme en fructification".

Enfin, dans le derme profond, LEVER (110) note des éléments à allure fibroblastique ; ils sont allongés renfermant un noyau fusiforme et constituent des travées cellulaires dépourvues de pigment.

- b) Le naevus pigmentaire complexe : "compound pigmented naevus". Dans la basale ou zone de jonction s'ajoute ici un étage dermique sous forme de thèques mélanoblastiques plus ou moins pigmentées.
- c) Le naevus pigmentaire jonctionnel : est formé par la présence de thèques mélanoblastiques situées dans les couches profondes de l'épiderme repoussant vers la profondeur la basale dont elles se coiffent. Les mélanocytes sont contigus, non fusionnés, polymorphes à noyaux irréguliers, jamais en mitose, à cytoplasme "enfumés" de mélanine très fine ou tatouée de pigment en mottes. Cette activité de la zone de jonction est de la plus haute importance puisque l'on admet que lorsqu'un naevus dégénère, c'est dans celle-ci que se fait cette dégénérescence. Les éléments qui permettent de fonder la bénignité d'un naevus jonctionnel sont multiples ; il s'agit tout d'abord de deux constatations négatives :
- . l'absence de migration mélanocytaire intradermique,
 - . l'absence de réaction inflammatoire.

Cependant, il est des cas où le diagnostic n'est pas toujours facile et l'examen histologique paraît insolite en particulier dans trois formes de mélanomes bénins mégacellulaires à propos desquelles le Professeur DUPERRAT (55) insiste :

il s'agit =

- . des formes à cellules géantes de UNNA,
- . des formes à cellules vacuolaires de WORINGER,
- . des formes à cellules plasmodiales et multinuclées.

.../...

2° - L'histologiste est inquiet alors que le clinicien ne l'est pas,
dans ce cas l'histologie est discordante soit du fait de l'hyperactivité apparente de la zone de jonction, soit en présence d'une réaction inflammatoire ou en raison de l'extension en profondeur inhabituelle des cordons naeviques.

B - LE NAEVUS MELANIQUE a été EXTIRPE parce qu'il s'est SPONTANEMENT MODIFIE

Plusieurs éventualités se présentent alors :

1° - L'examen clinique découvre un simple état inflammatoire :
c'est le cas typique de la folliculite suppurée torpide sous-naevique comprenant en surface le naevus mélanique toujours pileux soit dermique soit complexe, avec en profondeur un bulbe pileux et kystique entouré d'un granulome inflammatoire compact "dont le volume surprend".

2° - L'examen clinique découvre une poussée évolutive :
cette dernière n'est pas forcément maligne. Il s'agit là d'un caractère très particulier et MIESCHER (126) a décrit sous le terme de "poussées évolutives" des naevi mélaniques ayant grossi et foncé alors qu'à la coupe on ne trouvait aucune mitose et une réaction inflammatoire dermique négligeable.
Le Professeur DUPERRAT (61) note qu'il s'agit souvent soit d'une flambée pubertaire ou d'un ensoleillement, soit d'une poussée angiomateuse.

3° - La dégénérescence maligne :

Il faut distinguer les signes de malignité communs à toutes les tumeurs et les signes de malignité propres aux mélanomes.

Les signes de dégénérescence tumorale sont représentés par la monstruosité cytoplasmique et nucléaire ; le nombre élevé des mitoses, leur atypie et leur anarchie.

Pour CHOME (28), "les éléments de dégénérescence des mélanomes sont particuliers, des plus délicats à interpréter et de diagnostic difficile, en particulier lorsqu'il s'agit d'un naevus jonctionnel en période de poussée".

- a) C'est au niveau de la jonction dermo-épidermique que débudent les signes de malignité ; cependant, HERZBERG (90), REED et coll. (149) notent que dans les naevi pigmentaires géants la dégénérescence se produit dans le derme profond et MM. DUPERRAT (54), DEGOS et CIVATTE (45) ont observé des mélanomes malins intra-dermiques indiscutables. Initialement donc, on ne note qu'une intense activité jonctionnelle et de nombreuses thèques désintègrent la partie profonde épidermique alors que les cellules en s'éparpillant dans le derme rendent floue cette zone de jonction.

Les modifications cellulaires sont toujours progressives avec :

- . augmentation de la taille des cellules mais sans monstruosité notable;
- . les mitoses sont peu nombreuses puisque la division se fait par clivage direct des cellules,
- . d'autre part, la quantité de pigment intracellulaire peut être beaucoup plus importante que dans un naevus bénin ; pour LEVER (110), l'invasion du derme est considérée comme un signe absolu de malignité.

- b) Un infiltrat inflammatoire dermique en bande s'étale au-dessous de cette partie du naevus en voie de transformation. Cette réaction inflammatoire du stroma, témoin de la lutte de l'organisme contre un processus évolutif prend pour CHOME (28) une valeur toute particulière ainsi que la destruction progressive de la trame élastique. Depuis UNNA (177), en effet, cette réaction particulière est considérée comme un signe essentiel de dégénérescence.

MAURY (123) note que "tout mélanome, même petit, s'accompagne obligatoirement d'une réaction inflammatoire bigarrée à prédominance lymphocytaire dans le derme papillaire". Cette inflammation du stroma a donc une grande valeur dans les formes non encore ulcérées.

.../...

c) De plus il existe pour le Professeur DUPERRAT (54) un ébranlement tissulaire quasi-pathognomonique : le tissu tumoral ne contenant que de rares faisceaux conjonctifs avec une modification de la cohésion cellulaire.

d) Notons enfin qu'avec CHOME (28) et DUPERRAT (54) une effraction vasculaire lymphatique a une valeur absolue. Nous retrouvons cette notion dans notre observation n° 45.

C - LE MELANOME est APPARU sur une MELANOSE de DUBREUILH (52)

Pour GLICENSTEIN (75), 25 % des mélanoses de DUBREUILH se transforment en mélanome malin. Ce dernier admet alors quatre composantes :

- la mélanose dont les cellules de la basale épidermique sont surchargées de granulations mélaniques qui migrent ensuite très rapidement vers le derme en donnant un aspect "en motte épaisse" ; leur présence constituant en quelque sorte une carte d'identité pour la mélanose de DUBREUILH,
- la prolifération mélanoblastatique part de la zone de jonction et s'étend ensuite en plongeant vers la profondeur,
- l'épiderme, quant à lui "réagit par une hyperplasie papillomateuse trop fréquente pour n'être qu'une coïncidence (Professeur DUPERRAT, -57-).
- la réaction conjonctive est la fois interstitielle et cellulaire avec prédominance plasmocytaire ; l'ensemble lésionnel étant hautement caractéristique.

D - LE MELANOME est MALIN d'EMBLEE

Il apparaît aux environs de la cinquantaine sous la forme d'un "lentigo-naevus", fonçant et augmentant progressivement de volume. Histologiquement, on retrouve tous les signes du mélanome malin précédemment décrits. Comme le pense le Professeur DUPERRAT (60), on pourrait admettre qu'il s'agit là de la transformation maligne d'un naevus naevo-cellulaire infraclinique.

II - CYTO-PATHOLOGIE

A - ETUDE CYTOLOGIQUE au MICROSCOPE OPTIQUE

1° - La cellule mélanique maligne :

est comparable à celle qui est observée dans les naevi-pigmentaires bénins mais avec un polymorphisme extrême tant dans la forme des cytoplasmes et noyaux que dans la disposition des cellules. Par des combinaisons variables, les arrangements cellulaires donnent une infinité d'images de mélanome malin ; les caractères essentiels du "mélanocyte" malin sont :

- sa morphologie,
- sa manière de se disposer,
- le pigment mélanique qu'il renferme et rejette dans les tissus voisins

a) Morphologie

Il se présente comme une cellule nettement individualisée, entourée d'une mince membrane :

- . son cytoplasme est clair, homogène, légèrement acido-ophile et ponctué de légères granulations adipeuses ou vacuolaires, de répartition irrégulière et inconstante,
- . le noyau est généralement gros entouré à la périphérie d'une chromatine dense. Il est rarement multiple et les mitoses sont rares surtout dans les formes malignes reconnues,
- . pour MASSON (122), "le nucléole est gros, gonflé comme hydropique, parfois légèrement rougeâtre et évocateur d'une manière assez caractéristique pour parfois suggérer l'origine mélanique d'une tumeur par ailleurs indifférenciée et dépourvue de pigment",
- . la taille de ces cellules est très variable, HERZBERG (90) en observe 2 variétés principales : les cellules cuboïdes et les cellules fusiformes.

b) Disposition :

Il s'agit le plus souvent d'une travée orientée, plus ou moins parfaite, avec des ramifications qui se colorent par le Safran ou par une imprégnation de réticuline selon la méthode de Villier.

D'autre fois, la disposition est de type "endocrinoïde" ; les cellules évoluent alors en contact avec les capillaires qui les bordent et prennent un aspect polygonal ou arrondi. Le diagnostic de cette forme est difficile car la pigmentation en est très pauvre. Il existe enfin une organisation "sarcomatiforme" avec des cellules fusiformes allongées, fasciculées, enchevêtrées, avec une trame réticulinique pauvre. Seule l'étude attentive du noyau et de son nucléole va préciser le diagnostic ainsi que la recherche du pigment par la méthode argentique de Masson.

2° - Le Stroma

Le Professeur DUPERRAT (54) a insisté sur sa riche vascularisation et sur la réaction inflammatoire qui se manifeste dans les mélanomes malins, avec surtout une valeur de diagnostic importante dans les formes non encore ulcérées.

De plus, le stroma est friable comme si un "ébranlement tissulaire" avait modifié la cohésion cellulaire au voisinage du mélanome.

3° - Le pigment mélanique

Il s'agit d'un pigment brun noirâtre sous forme soit de fines granulations, soit de mottes plus ou moins volumineuses.

Celui-ci s'extériorise soit par Dopa-réaction, soit par l'argentation. MASSON (122) écrit : "La Dopa montre si la tumeur contient des cellules capables de mélanopoïèse active".

Ensuite, le pigment est rapidement repris par les macrophages vers les lymphatiques et aboutit dans les ganglions véritables "cimetière de pigment".

Lorsque la tumeur mélanique est particulièrement active, les cellules ne contiennent que peu de pigment et la nature naevocarcinomateuse est difficile à affirmer, alors que la malignité est certaine. D'où l'intérêt de colorations spéciales et une étude plus fine du nucléole.

De cette première étude, nous pouvons donc retenir les principaux caractères histologiques de malignité des mélanomes qui sont représentés par :

- l'activité de la zone de jonction,
- l'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire péri-tumoral et l'invasion du derme.

Et d'autre part, les signes inconstants mais de grande valeur diagnostic, à savoir :

- l'embolie lymphatique qui n'est retrouvée qu'une fois sur cent,
- l'envahissement des parois vasculaires,
- l'arrondissement et l'isolement des cellules naeviques avec formation de travées à l'intérieur des masses néoplasiques,
- les divisions cellulaires fréquentes et atypiques,
- l'ulcération spontanée.

Au total, malgré des difficultés extrêmes, l'apport de l'anatomie-pathologique à la clinique est irremplaçable bien que le diagnostic de malignité ne puisse se faire qu'à partir d'un "faisceau d'éléments convergents ; aucun signe à lui seul n'ayant une valeur absolue de certitude".

III - ETUDE au MICROSCOPE ELECTRONIQUE (CORRELATION avec l'HISTOLOGIE CLASSIQUE)

Par des coupes semi-fines et après fixation pour le microscope électronique et inclusion dans les matières plastiques, l'ultra-structure a pu identifier d'une manière plus détaillée les cellules claires de l'organisme.

.../...

Il s'agit :

- des mélanocytes,
- des cellules de Langerhans,
- de la cellule de Merckel.

Toutes ces cellules claires sont en position immédiatement supra-basale.

Par l'ultra structure, on met en évidence toutes les étapes de la synthèse de la mélanine, la constitution de la protéine est le premier évènement de la synthèse. La forme, la taille et la structure du mélanosome sont génétiquement déterminés. Les mélanocytes déversent dans les kératinocytes voisins leurs granules de mélanine.

De nombreuses correlations existent avec l'histologie classique et avec BONNEAU (17) et CALAS (23), il faut distinguer les hyperplasies bénignes et les "états frontières" des mélanomes malins.

Les écoles actuelles donnent des grades très précis aux évolutions différentes de la tumeur maligne. CLARCK (29), LUND (117), MAC GOVERN (112), MISCHIMA (128) exigent en effet pour parler d'hyperplasie bénigne une parfaite quiescence de tous les éléments cellulaires.

En ce qui concerne les "états frontières", les auteurs considèrent qu'il y a cancer "in situ" dès l'apparition d'anomalies nucléaires importantes dans les thèques intra-épidermiques.

Le mélanome malin quant à lui est classé suivant CLARCK (29) en 5 niveaux d'envahissement :

- NIVEAU I : c'est celui du carcinome "in situ" avec prolifération intra-épidermique de mélanocytes, anomalies nucléaires et cytoplasmiques.
- NIVEAU II : effondrement de la basale avec envahissement du derme papillaire et surtout présence d'une réaction lymphocytaire intense qui accompagne cette forme et signe la défense immunitaire.
- NIVEAU III : atteinte du derme papillaire.

.../...

- NIVEAU IV : envahissement du collagène et du derme réticulaire.
- NIVEAU V : envahissement de l'hypoderme.

L'ultra-structure a précisé point par point les niveaux d'envahissements définis par CLARCK (26).

A - MELANOME MALIN et MELANOSE de DUBREUILH

Au niveau I, on assiste à une hyperplasie des mélanocytes avec apparition de thèques intra-épithéliales. L'extension se fait latéralement sur les crêtes et on assiste à une ascension de cellules dans les couches épithéliales superficielles. A ce niveau, les mélanocytes sont modifiés et l'on note une diminution de la longueur dendritique avec apparition de vacuoles claires au sein de leur cytoplasme. A ce stade, les mélanosomes sont sensiblement normaux mais lors de la formation des thèques un certain nombre d'anomalies apparaissent avec des mélanosomes à centre clair ou alors constitution de mélanosomes composés au sein du cytoplasme des mélanocytes.

Lorsque les mélanocytes sont malins, on assiste au niveau II à l'envahissement du derme paillaire après rupture de la basale.

Au niveau III et IV, les mélanosomes deviennent très anormaux avec cassure de la protéine, plicature et maturité anormale.

B - DANS LE MELANOME SUPERFICIEL ENVAHISSANT

L'examen montre une perturbation importante des rapports entre mélanocytes et kératinocytes

Le mélanosome du mélanome malin est très spécifique, il est arrondi, en "forme de ballon de football" et la protéine de structure décrit des spirales dont l'opacification est très incomplète.

C - DANS LE MELANOME MALIN NODULAIRE

On assiste à l'envahissement des niveaux II et III par les thèques malignes et à leur ascension dans l'épiderme, sans envahissement latéral. Le mélanosome présente alors un polymorphisme extraordinaire.

D - DANS LES MELANOMES ACHROMIQUES

On retrouve deux types de mélanosomes spécifiques :

1° - le premier type est arrondi

avec de grandes vésicules à contenu dense et un granulome sans aucune structure protéique,

2° - le second type est constitué par une structure rare
contenant une protéine cristallisée.

Au microscope électronique, le diagnostic de mélanome malin qu'il soit pigmenté ou achromique est donc certain.

L'ultra-structure permet d'autre part d'excellents résultats en tant que cytologie d'apposition sur des éléments ulcérés.

IMMUNOLOGIE DU MELANOME MALIN

Le rôle d'une réaction immunitaire spécifique du cancéreux vis-à-vis de ses propres cellules est évoqué par la convergence de plusieurs arguments indirects :

- la régression spontanée de mélanomes malins,
- l'infiltration lymphoïde du tissu cancéreux et les réactions lymphocytaires au niveau des ganglions satellites,
- les tests expérimentaux qui mettent en évidence une réaction des lymphocytes et des macrophages semblent spécifiques vis-à-vis des cellules cancéreuses mais seraient inhibés par des facteurs sériques,
- l'immunothérapie, avant toute conclusion expérimentale, a enregistré de nombreux résultats positifs mais requiert une grande prudence dans ses indications et ses applications.

I - ARGUMENTS CLINIQUES

A - EXCEPTIONNELLE REGRESSION SPONTANEE de MELANOMES MALINS

Des publications médicales isolées, quelques revues générales ont dégagé les caractéristiques habituelles de ces régressions spontanées, définies par :

- la nécessité d'une preuve histologique de la tumeur et de ses métastases,
- une surveillance détaillée et prolongée,
- la confirmation de la régression tumorale par l'absence de lésions macroscopique et microscopique.

FAUVET (67) révèle 9 cas de guérison ou de régression spontanée de mélanomes malins ; EVERSON (64), 19 cas.

Elles surviennent toujours après exérèse ou cautérisation de la tumeur initiale et concernent des métastases cutanées ou ganglionnaires, exceptionnellement viscérales.

.../...

Elles sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire de la tumeur, la disparition des mélanocytes malins et LLOYD (113) note une réapparition de mélanocytes normaux. Classiquement, si les régressions partielles et temporaires sont bien connues, les régressions complètes durables sont exceptionnelles.

HELLSTROM (88) rappelle que les mélanomes malins qui régressent s'entourent d'une zone dépigmentée et que dans certains cas, ces évolutions apparaissent après vaccination ou injection de sang, de plasma ou de leucocytes suggérant donc le rôle possible d'une immunothérapie.

B - ETIOLOGIE POSSIBLE des REGRESSIONS SPONTANÉES

Les causes possibles de ces régressions peuvent être diverses :

- En dehors de certaines circonstances alléguées telles que les infections ou de simples épisodes hyperthermiques dont BOYD (20) pense qu'il ne "s'agit que de facteurs interférenciels" et en dehors des facteurs hormonaux (nous rappelons la rareté des mélanomes malins avant la puberté et leur stimulation au cours de la grossesse).

C'est surtout à une réaction d'ordre immunitaire que nombre d'auteurs dont BOYD (20) se réfèrent. Les arguments en sa faveur sont les suivants :

- . les cas les plus fréquents de régression spontanée correspondent à des tumeurs pour lesquelles l'existence de réactions immunitaires cellulaires a été confirmée.
 - . l'évolution histologique des lésions au cours de la régression révèle toujours une infiltration de la tumeur par des cellules de nature lymphoïde ou histiocytaire.
 - . l'organisme est capable d'éliminer un tissu tumoral allogénique à condition qu'il ne doit pas soumis à l'action des immuno-dépresseurs.
- D'autre part, pour STJERNSWÄRD (168), l'exérèse ou la radiothérapie de la tumeur pourrait entraîner la régression de métastases cutanées et viscérales. De même, la chimiothérapie ne détruisant qu'un nombre limité de cellules cancéreuses, les guérisons obtenues par cette méthode nécessitent l'action de réactions immuni-

taires de la part de l'individu lui-même.

On ne peut pas attribuer toutes les régressions spontanées au seul mécanisme de rejet immunitaire, néanmoins les possibilités évolutives diverses apportent un argument indirect en faveur de la réalité des réactions immunitaires spécifiques chez le cancéreux.

II - ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

En 1953, FOLEY (69) apporte la première démonstration d'une réaction immunologique envers un tissu cancéreux, mais les techniques de transplantation qu'il propose s'avèrent impossibles chez l'homme et il faut attendre les travaux de KLEIN (100), sur les tumeurs de Burkitt, pour voir se confirmer les résultats obtenus chez l'animal.

Chez le cancéreux, la réponse immunitaire comprend un processus spécifique général : elle est à la fois cellulaire et humorale.

A - L'IMMUNITE à REACTIONS CELLULAIRES

Pour rechercher l'immunité cellulaire, les différentes techniques adoptées étudient le comportement des lymphocytes, des leucocytes ou des macrophages mis en présence de cellules tumorales ou d'extraits de tissus tumoraux.

Les tests les plus courants font intervenir :

- la destruction des cellules tumorales en culture par des lymphocytes : test de cytotoxicité,
- la transformation blastique de lymphocytes en présence de cellules tumorales ou d'extraits tumoraux,
- les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée après injection intra-dermique d'extraits tumoraux,
- l'inhibition de migration des leucocytes ou des macrophages après exposition aux extraits tumoraux.

.../...

1° - Tests de cyto-toxicité

La démonstration "in vitro" d'une immunité cellulaire vis-à-vis des antigènes des mélanomes malins a été apportée par les HELLSTROM (87-89).

Ces auteurs cultivent des cellules tumorales de mélanomes malins et les exposent ensuite à une suspension de lymphocytes prélevés soit chez des patients d'où proviennent les cellules tumorales (cellules autochtones), soit chez d'autres patients présentant également un mélanome malin (cellules allogéniques).

L'effet de la suspension de lymphocytes est estimé d'après le nombre de colonies cellulaires qui se sont développées, (test d'inhibition de colonie) ou sur le nombre de cellules qui se sont multipliées (test de cytotoxicité). La toxicité des lymphocytes est vérifiée sur cultures de fibroblastes de peau normale.

HELLSTROM (88) observe "un effet cytotoxique et inhibiteur de croissance dans 5 cas sur 7 lorsque les cellules de mélanomes malins sont exposées à des lymphocytes autochtones et dans la totalité des cas (25 sur 25) lorsqu'elles sont exposées à des lymphocytes allogéniques".

La croissance des fibroblastes prélevés au niveau de la peau saine des malades et celle des cellules malignes provenant d'autres tumeurs n'est pas modifiée par les lymphocytes obtenus chez des patients atteints de mélanome malin, les lymphocytes obtenus chez des patients d'autres cancers n'altèrent pas "in vitro" les cellules de mélanomes.

FOSSATI (71), étudiant une lymphotoxicité vis-à-vis de cellules de mélanomes prélevées chez 22 malades, observe que "les lymphocytes des patients détruisent spécifiquement les cellules de mélanomes dans 7 sur 12 tests autochtones et 14 sur 17 tests allogéniques. Les mêmes lymphocytes n'ont pas de toxicité pour des cellules témoins et des lymphocytes témoins sont sans effet sur des cellules de mélanomes".

.../...

Pour de VRIES (50), qui utilise le même test "chez 61 patients atteints de mélanome malin, les lymphocytes s'avèrent toxiques sur des cellules malignes dans 13 sur 25 combinaisons autochtones et dans 31 sur 56 combinaisons allogéniques".

La toxicité des lymphocytes à l'encontre des cellules de mélanome en culture a été constatée par d'autres techniques telles que l'incorporation de thymidine tritiée JAGARLAMOODY (97), la libération du chrome 51 dans le milieu de culture par FOSSATI (71).

2° - Tests de transformation

NAGEL (135) observe une transformation lymphoblastique en présence de cellules autologues de mélanomes malins si les lymphocytes sont prélevés chez des patients au stade II et III, mais aucune transformation lorsque les lymphocytes sont prélevés au stade I.

3° - Autres réactions d'hypersensibilité retardée

FASS (66) étudie les réactions d'hypersensibilité cutanée après sensibilisation par des extraits de mélanomes malins. Il compare simultanément la capacité immunitaire vis-à-vis d'antigènes variés et d'extraits de cellules tumorales autologues et obtient des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée chez 3 patients ayant un mélanome localisé alors que les réactions sont négatives chez 5 patients ayant un mélanome malin disséminé.

COCHRAN (30) étudie la migration de leucocytes prélevés chez 46 patients et mis en présence d'extraits de mélanomes malins en situation autochtone ou allogénique. Une inhibition de la migration est observée avec les leucocytes de 37 patients en position allogénique sur 46.

L'utilisation isolée ou simultanée des différents tests aboutit donc à reconnaître des réactions positives apparemment spécifiques.

Les résultats positifs fréquents mais non constants et pas toujours démontrés sont en fait d'interprétation très difficile.

On peut admettre cependant que les cellules cancéreuses portent des déterminants antigéniques différents de la cellule homologue adulte normale : l'organisme est susceptible de les reconnaître et de diriger contre eux une réaction immunitaire à médiation cellulaire.

B - l'IMMUNITE HUMORALE

Une des découvertes très importantes en cancérologie a été celle de la notion d'antigènes associés aux tumeurs.

1° - Antigènes et anticorps circulants

a) les antigènes :

On en connaît deux en ce qui concerne le mélanome malin =

- un antigène cytoplasmique : susceptible d'induire des réactions de rejet, reconnu par une réaction d'immunofluorescence et qui est commun à tous les mélanomes, c'est-à-dire que le sérum d'un malade réagira contre les cellules de tous les autres malades. Cet antigène suscite des anticorps cytotoxiques et fluorescents,

- des antigènes de surface cellulaire qui selon AMIEL (5) sont présents sur les membranes des cellules embryonnaires, disparus dans les cellules adultes pour réapparaître éventuellement en cas de transformation néoplasique. Ils sont mis en évidence par immunofluorescence et suscitent dans l'organisme la formation d'anticorps cytotoxiques fixant le complément.

b) les anticorps :

FAIRLEY (65) et LEWIS (112) montrent que les anticorps dirigés contre les antigènes de membrane ne sont spécifiques, cytotoxiques en présence du complément et mis en évidence par immunofluorescence indirecte dans le sérum des malades. Ils sont présents dans 30 à 45 % des cas de mélanomes malins, mais leur taux diminue au fur et à mesure de la diffusion tumorale ; à moins que, comme le montre BOURGOIN (18), leur activité ne soit bloquée par des composés sériques tels que les bétaglycoprotéines.

Pour BOURGOIN (19), une seconde série d'anticorps seraient dirigée contre les antigènes cytoplasmiques communs à toutes les cellules mélaniques et appartenant à la classe des IgG. Sur une série de 62 sérums de malades testés, ces anticorps seraient retrouvés 50 fois. Leur rôle est encore indéterminé et bien des mystères persistent quant à leur signification, leur devenir et leur blocage éventuel.

2° - Les facteurs sériques bloquants

La propriété des lymphocytes de détruire "in vitro" des cellules cancéreuses contraste avec l'absence apparente de tout effet cytotoxique "in vitro".

En effet, HELLSTROM (88) remarque que les sérums provenant des mélanomes malins en évolution bloquent l'effet cytotoxique des lymphocytes dans 13 cas sur 15. Cet effet bloquant est spécifique puisque les sérums prélevés chez les patients atteints de mélanomes n'ont pas d'effets bloquants s'il sont testés vis-à-vis d'autres cellules tumorales cibles.

Selon SJÖGREN (159), le facteur bloquant serait un complexe constitué d'un fragment antigénique (antigène tumoral probable) et d'une molécule d'anticorps spécifique de la tumeur.

L'importance des facteurs sériques bloquants est à souligner car l'activité bloquante des sérums est mise en évidence si le sérum est prélevé au cours de l'évolution de la tumeur primitive alors qu'elle est absente chez les patients en rémission clinique apparente après traitement curatif ou régression spontanée. Il est à noter également que la présence de ce facteur survient avant toute récurrence éventuelle.

3° - Facteurs sériques débloquent

Certaines circonstances en pathologie humaine permettent d'envisager la présence de ces derniers. Elle a été démontrée expérimentalement par HELLSTROM (86-88) et leur isolement permettait d'ouvrir une voie nouvelle à l'immunothérapie.

C - EVOLUTION de l'IMMUNITE

Les travaux de BOURGOIN (19) montrent que la possibilité des anticorps dans le sérum des malades est variable en fonction du stade de la maladie ; c'est-à-dire que, dans les stades I et II, le nombre des cas positifs est important, mais lors de la dissémination métastatique le taux des anticorps cytoplasmiques semble s'effondrer dans le sérum. Cette disposition s'explique par le fait que les anticorps vont se fixer à la surface des cellules mélaniques de la métastase. Le même auteur pense qu'il s'agit d'un système "d'anticorps facilitant" qui va se fixer directement à la surface des cellules mélaniques et par là même favorise la dissémination métastatique lorsqu'on est à ce stade.

Au stade II, les anticorps ne sont pas à la surface des cellules mais dans la circulation.

CONCLUSION :

Ainsi que le constate KLEIN (101), "le problème immunologique du cancer est encore en enfance et si l'intervention de réactions immunitaires dans l'extension, sinon l'apparition des causes est certaine: notre ignorance quant au déterminisme de ces réactions n'a d'égale que la complexité qui les caractérise".

Pour LEVY (111), l'abord immunologique du mélanome laisse espérer une prévention possible de tumeurs qui possèderaient une antigénicité commune et ouvre la voie à des applications thérapeutiques que notre ignorance doit rendre prudente".

DIAGNOSTIC DES MELANOMES MALINS

I - DIAGNOSTIC POSITIF

Les éléments cliniques sont déterminants mais peuvent être pris en défaut devant un naevus simplement étalé une tumeur achromique ou pédiculée et de très nombreuses lésions peuvent simuler un mélanome malin. Si nous avons étudié les méthodes de diagnostic histologique et les éléments nouveaux apportés par l'immunologie, il n'en demeure pas moins que le diagnostic des mélanomes malins peut reposer sur des arguments tels que :

- les méthodes cytologiques (Biopsie, cytodiagnostics),
- les méthodes physico-chimiques,
- la thermographie qui peut devenir en pratique courante un élément intéressant,
- les méthodes chimiques et enzymatiques.

A - LES METHODES CYTOLOGIQUES

1° - La biopsie

est un geste quelquefois tentant puisqu'elle est couramment employée pour le diagnostic des cancers du rectum, du col de l'utérus... mais de nombreux auteurs comme PACK (143), MIESCHER (126), DUPERRAT (54) lui ont reproché de favoriser la dissémination et d'entraîner une poussée évolutive.

En fait pour MOULY (133), "son problème est rarement posé car le naevus est suffisamment petit pour que la simple biopsie soit formellement à éliminer".

.../...

2° - Le cyto-diagnostic

Son emploi est assez rare puisque comme le dit le Professeur DUPERRAT (54), il est essentiellement réservé "à la surveillance des plaies post-opératoires de manière à déceler l'apparition éventuelle de cellules anormales dans un bourgeon charnu de cicatrisation".

Cette méthode s'adressera donc plus particulièrement aux tumeurs ulcérées sur lesquelles on pourra faire une simple apposition avec une lame, sans grattage, ni scarification car cela pourrait provoquer une dissémination lymphatique.

Les mélanomes donnent des étalements particulièrement riches en cellules volumineuses, polygonales ou arrondies, à gros noyaux parfois doubles, hyperchromatiques avec de gros nucléoles, une chromatine régulière ; le cytoplasme est abondant et l'on note parfois la présence de pigment.

A ces cellules tumorales, sont fréquemment associées des cellules inflammatoires.

3° - L'étude cytologique du liquide pleural en cas de métastases pulmonaires

peut également être envisagée, non seulement, car elle ne présente pas les risques de dissémination déjà considérés mais parce que pour BONNEAU et CESARINI (17) "il est des cas où l'examen du liquide pleural a été révélateur de la tumeur primitive".

B - METHODES RADIO-ISOTOPIQUES

Les radio-éléments utilisés ont été : le radio-phosphore P 32, le fibrinogène I 131, l'or colloïdal et le Carbone 14.

Toutes ces méthodes sont d'un intérêt remarquable en dermatologie.

.../...

Les lésions peuvent être explorées directement de l'extérieur et leur emploi repose sur le fait que l'assimilation des substances radio-actives par voie intra-veineuse est plus élevée dans les tissus cancéreux que dans les autres tissus.

Plus récemment, le Professeur BLANQUET (12) utilise de l'iodoquine marquée à l'iode 131. Les résultats encourageants de la méthode ont permis d'autres travaux par l'école Lilloise avec HURIEZ (93) et Reimoise avec DELISLE (47).

1° - Diagnostic des N.C. avec l'iodoquine I 131

a) Préparation de l'iodoquine I 131

Pour MORETTI (130), la méthode consiste à effectuer un échange chlore-iode sur le chlore en position 7 de la chloro 4 (diéthylamino I - méthyl - butylamino) quinoléine ou "chloroquine" au moyen de l'iode 131 en milieu aqueux. La chloroquine, mise en solution dans un tampon est traitée sous forte agitation par un mélange iodant en milieu chlorhydrique.

b) Etude expérimentale des résultats

Une dose de I milli-curie (ImCI) est administrée oralement au malade et la concentration au niveau de la tumeur est généralement suffisante pour effectuer une scintigraphie au bout de 48 heures. Des examens sont pratiqués ensuite du 3ème au 5ème jour. Le Professeur BLANQUET (12) utilise comme appareillage une caméra à scintillation couplée à un bloc mémoire et à une "unité de visualisation".

Si la dose de Im Ci est en général suffisante, il faut remarquer que la concentration au niveau de la tumeur est également fonction de sa vascularisation et de sa topographie.

Sur une étude de MORETTI et SAFI (130), portant sur 16 N.C., la méthode a donné les résultats suivants :

- chez six d'entre eux (avec envahissement ganglionnaire ou métastases), elle a confirmé 5 fois cet envahissement et les zones de fixation correspondaient à des localisations cliniquement décelables ; le cas restant correspondait à

un N.C. achromique pour lequel l'épreuve à la Iodoquine ne montrait pas de fixation.

- les dix autres N.C. étaient apparemment isolés sans atteinte ganglionnaire ni métastases. Pour cinq d'entre eux, l'épreuve à l'Iodoquine a confirmé l'impression clinique de tumeur localisée ; dans l'autre moitié des cas, elle a mis en évidence une extension que l'on ne soupçonnait pas cliniquement : envahissement ganglionnaire et métastases. Cette méthode utilisée en tant que contrôle post-thérapeutique peut retrouver une fixation persistante du produit marqué en regard des zones traitées, faisant prévoir des récidives in situ ou l'apparition d'un envahissement ganglionnaire d'ailleurs confirmé cliniquement par la suite.

Dans une autre étude portant sur 8 cas de N.C. avec envahissement ganglionnaire perceptible à l'examen clinique, le Professeur BLANQUET (12) rapporte que la scintigraphie après Iodoquine marquée a confirmé la clinique dans 7 cas et s'est révélée "constamment positive au niveau des ganglions, des métastases et de la tumeur lorsqu'elle a été effectuée en pré-opératoire". Une scintigraphie concernant un N.C. métastasié a donné des résultats discutables ; un N.C. achromique ainsi qu'un naevus banal n'ont pas fixé l'Iodoquine.

HURIEZ et coll. (93) qui utilisent de la Iodoquine fournie par la C.E.A. de Saclay étudiant 9 cas remarquent une concordance entre la clinique et le test chez 5 de leurs malades. Dans tous les cas, les interprétations s'étaient montrées difficiles et les auteurs pensent que seul le produit utilisé, plutôt que la technique, est à critiquer.

En effet :

- "son temps d'utilisation varie de huit à quinze jours,
- d'autre part, soit qu'il n'ait pu être conservé au froid ou bien qu'il ait été administré trop longtemps après sa réception, il présentait parfois une couleur

brune, témoin de sa dégradation et de la libération spontanée d'une certaine fraction des atomes d'iode".

Il serait donc souhaitable lorsque le diagnostic de N.C. est hésitant de pouvoir pratiquer cet examen rapidement, ce qui n'est pas toujours le cas.

DELISLE et ses coll. (47) n'obtiennent pas les résultats positifs qu'ils pouvaient espérer d'après les travaux de l'école bordelaise mais incriminent à la fois leur technique et le traceur radio-actif qui est préparé différemment de celui préparé pour le Professeur BLANQUET.

Quels que soient les résultats obtenus, l'intérêt de cette méthode, qui ne fait courir aucun risque au malade, se résume en 3 points :

- la mise en évidence d'un naevus en voie de dégénérescence,
- la détermination du caractère de la tumeur,
- la recherche des localisations pathologiques profondes qui échappent à toute autre investigation.

2° - Diagnostic au moyen de la Bléomycine marquée

Le marquage de cet antibiotique par le Cobalt (Co 57) a été réalisé par RENAULT (150).

La molécule de Bléomycine étant un polypeptide ayant la possibilité de chélater certains ions métalliques dont le cobalt.

a) Méthode :

Les patients reçoivent par voie intra-veineuse 15 mg de Bléomycine marquée correspondant à une dose de 1 à 1,5 millicurie de cobalt 57. Les scintigraphies ont été effectuées du premier au dixième jour ; la plupart du temps, l'ensemble du corps a été exploré à la recherche de métastases. Le bilan de l'exploration de douze malades étudiés par ROBERT et coll. (151) confirme la remarquable fixation de la Bléomycine par les cellules tumorales.

.../...

b) Résultats

Selon les mêmes auteurs (150-151), les lésions primitives ou métastatiques se sont traduites par des foyers hyperactifs nets à l'exception des nodules dont la taille est inférieure ou égale au pouvoir de résolution de l'appareillage (1cm environ).

La Bléomycine marquée possède une affinité toute particulière pour les N.C. ; son absence de spécificité pour les tissus mélaniques fait que les cancers amélaniques n'échappent pas à son exploration ; d'autre part, la fixation de la Bléomycine est liée à l'activité cellulaire et a donc une valeur pronostique.

ROBERT et coll. (151) pensent que "la Bléomycine marquée au cobalt 57 peut rendre de grands services en dermatologie en permettant d'apprécier, lors du bilan pré-opératoire des N.C., l'extension du processus néoplasique".

Cette méthode est également susceptible de fournir des informations précises sur l'évolution du processus après la cure chirurgicale. Son apport est appréciable aussi bien pour la détection du N.C. et de ses métastases que pour le contrôle et la surveillance post-thérapeutique.

C - La THERMOGRAPHIE

Avec les travaux de l'école de Strasbourg, en particulier de GROS (80-81-82), GAUTHERIE et BOURJAT (77), cet examen entre dans le cadre des investigations circulatoires inoffensives et facilement réalisables.

1° - Principe

Le corps humain produit à tout instant une certaine quantité de chaleur qui se transmet vers la peau. Celle-ci émet à son tour un rayonnement infra-rouge dont la longueur d'onde se situe entre 1,5 et 20 microns.

.../...

L'intensité de ce rayonnement varie selon les modifications de la circulation locale et surtout elle augmente en regard des cancers sous-jacents. Comme l'ont montré GAUTHERIE et BOURJAT (77), "le phénomène dépend non seulement de l'hyper-vascularisation néoplasique mais aussi d'une véritable thermogénèse des tumeurs malignes".

2° - Technique

Depuis quelques années après les études de GROS (80), on sait enregistrer les variations thermiques cutanées à l'aide de divers procédés connus sous le nom de thermographie dont il existe trois modalités : la thermographie de contact, la télé-thermographie statique et dynamique.

La téléthermographie (T.T.D.), utilisée par SPITALIER et coll. (161), fait appel à un détecteur quantique qui permet d'obtenir une image directe et immédiate du sujet sur un écran de télévision à raison de 16 images par secondes ; c'est une véritable thermovision.

Les appareils utilisés par les auteurs (A.G.A. thermovision modèles 665 et 680 de fabrication suédoise) sont munis de détecteurs à l'antimoniure d'indium, capables de transformer instantanément le rayonnement infra-rouge en un signal électrique proportionnel ; l'image observée est décomposée en 14 000 points et recomposée en quelques centièmes de seconde sur un écran fluoroscopique grâce à des systèmes optiques et mécaniques d'une haute technicité.

Des clichés sont alors pris sur l'écran (en noir et blanc et en couleur).

D'autre part, des échelles thermiques incorporées permettent de calculer les différences de température relatives entre l'anomalie observée et les tissus sains. La sensibilité de l'appareil est de 0,1° celsius.

3° - Résultats

Parmi les anomalies cutanées comme les tumeurs vasculaires, la plupart des mélanomes malins cutanés se sont révélés nettement "chauds". Leurs différences de température avec la peau voisine

.../...

ou homologue contro-latérale vont de 0,5° C à 2,5° celsius.

SPITALIER et coll. (161) choisissent cinq intervalles de réponse pour les classes :

- TH 1 : froid ou isotherme,
- TH 2 : + 1° C symétrique,
- TH 3 : + 1° C isolé et non symétrique,
- TH 4 : + 2° C localisé et non symétrique,

et notent que dans les séries actuelles de tumeurs naeviques étudiées, les mélanomes malins ne sont jamais froids, parfois isothermes et le plus souvent chauds dans 85 % des cas alors que les mélanomes bénins sont froids ou isothermes dans 95 % des cas.

La T.T.D. permet de sélectionner les naevi pigmentés équivoques et renseigne sur l'évolutivité et le sens d'extension des naevo-carcinomes présentant une zone "chaude" alors que rien ne l'indiquait cliniquement.

Par ailleurs, cette technique constitue un bon élément de surveillance des cures ganglionnaires et la détection infra-clinique de métastases lymphatiques "en transit" entre la tumeur initiale et le premier relai ganglionnaire.

Elle est enfin précieuse pour la surveillance des régions opérées après extinction des phénomènes post-opératoires.

Cependant, THIERS (171), étudiant une série de 50 mélanomes malins cutanés, note 3 échecs.

Dans 2 cas, alors qu'il existait des adénopathies tumorales du cou confirmées histologiquement, la thermographie a été incapable de détecter une zone quelconque d'hyperthermie ; dans un autre cas, un mélanome malin cutané est resté strictement isotherme à toutes les explorations thermographiques.

Cette méthode pêche également par excès car toute formation tumorale cutanée non néoplasique, siège d'une inflammation aigue (certains kystes sébacés, certains angiomes caverneux) donne une image d'hyperthermie. Malgré quelques échecs, elle mérite d'être poursuivie en parallèle avec les autres procédés diagnostics et correctement utilisée, elle sera un bon auxiliaire du médecin.

D - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE et ENZYMATIQUE

Ces méthodes de diagnostic ne sont pas utilisées couramment et leur valeur est très discutée, aussi, nous ne ferons que les citer.

Il s'agit de :

- l'index d'activité tyrosinase du sérum recherché par la tyrosine marquée au carbone 14 et qui serait augmenté chez les sujets porteurs de mélanomes malins,
- la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines et chromatographie de la mélanine urinaire,
- le Professeur HEWITT (91) remarque une augmentation de la bêta-glycuronidase dans les mélanomes malins et considère qu'un naevus très riche en B-glycuronidase a de très fortes chances d'être dégénéré. L'augmentation de cette enzyme dans les mélanomes malins a également des implications thérapeutiques ; le Professeur HEWITT (91) écrit à ce sujet : "si l'on se souvient que la plupart des médicaments sont véhiculés et éliminés sous forme de glycuronides (glycurono-conjugués) moins toxiques et que la B-glycuronidase a pour fonction de séparer les glycuronides en leurs deux composants : l'acide glycuronique et la molécule non sucrée, on peut espérer que certains cytostatiques rendus moins toxiques pour l'organisme sous forme de glycurono-conjugués se trouveront libérés sous forme toxiques et concentrés dans le mélanome malin lui-même et d'autant plus que celui-ci est riche en enzyme".

Bien d'autres problèmes restent à élucider sur la B-glycuronidase dans le mélanome et toutes ces méthodes n'ont guère pour le moment d'intérêt pratique ; le diagnostic de N.C. étant porté essentiellement sur un ensemble d'arguments histo-cliniques.

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel repose sur les arguments cliniques et histologiques. Deux sortes d'erreurs sont possibles devant une lésion mélanique et MOULY (133) écrit : "L'erreur en plus c'est de prendre ... pour un N.C. ce qui n'en est pas, amenant ainsi à une exérèse parfois délabrante et inutile ; l'erreur en moins est de passer à côté d'un N.C. et de le traiter comme une tumeur bénigne par une exérèse insuffisante sans examen histologique".

De monstrueuses tumeurs d'aspect bénin se révèlent être des N.C. histologiquement ; il peut s'agir :

- De naevi naevo-cellulaires bénins :

Le problème le plus fréquent est celui de la transformation d'un naevus bénin, la malignité devant être différenciée d'une poussée évolutive du naevus ou d'une folliculite sous-naevique ; seule l'histologie d'exérèse pourra confirmer le diagnostic. L'activation du naevus de jonction dermo-épidermique est affirmée par la pénétration des mélanocytes dans le derme et seule l'apparition de manifestations anaplasiques peuvent révéler la nature maligne des naevi composés. Quant au naevus intra-dermique, sa dégénérescence n'atteint qu'un très petit nombre de cas.

- D'un naevus verruqueux mou (Obs. 75-13)

Il s'agit d'une élévation saillante, de consistance molle ou rénitente, de volume d'une lentille arrondie ou ovoïde, parfois étranglée à sa base ; sa surface est lisse ou ridée, hérissée de saillies irrégulières ou verruqueuses. Sa coloration est brun-noirâtre lorsqu'il s'agit d'un naevus verruqueux pigmentaire et couleur de peau normale réalisant la classique "verruque molle". L'histologie après exérèse confirmera le diagnostic.

- D'une verrue seborrheique :

Qui forme un élément saillant, lenticulaire, posé sur la peau, sans infiltration périphérique. Elle est de coloration brun-noirâtre et peut donner des éléments multiples siégeant à la tempe, au cou, sur le tronc, parfois aux points de pression des vêtements.

.../...

Le diagnostic est difficile et en cas de doute, l'électro-dissection suivie d'un examen histologique sera pratiquée.

- D'un pseudo-botriomycome :

Qui est un angiome acquis bénin, inflammatoire, formant une saillie pédiculée, de coloration rouge-rosé, saignant facilement au contact. Il peut poser un diagnostic particulièrement difficile avec le N.C. achromique (Obs. 4-45-77) mais la recherche soigneuse de petits éléments pigmentés pourra faire penser au mélanome malin (4-77).

D'autres fois, on évoque une tumeur épithéliomateuse, soit qu'il s'agisse d'un épithélioma spino-cellulaire (Obs. 5-42-55) soit d'un baso-cellulaire kystique (Obs. 3) qui imposeront de toute manière un acte chirurgical.

Enfin, le diagnostic porté est celui de N.C. alors qu'il s'agit d'une toute autre tumeur pigmentée tel qu'

- . un épithélioma pigmenté, en particulier baso-cellulaire tatoué (Obs. 28) ; cliniquement et même lorsqu'ils sont totalement pigmentés il est le plus souvent facile de faire le diagnostic car l'épithélioma a un aspect brillant en surface. L'erreur cependant n'est pas catastrophique puisqu'il s'agit également d'une tumeur maligne mais l'exérèse imposée est quelquefois limitée.
- . un angiokératome noir, qui se présente comme une lésion généralement unique, plus ou moins saillante, verruqueuse, kératosique dont la teinte varie du brun foncé au noir franc ; GOETSCHEL (76) en rapporte quelques cas.
- . un angiome tubéreux thrombosé dont le diagnostic pré-opératoire est impossible à affirmer.
- . un histiocytome xanthélasmié de coloration jaune chamois ou brun clair mais dont la consistance plus fibreuse permettra le diagnostic.
- . un hématome sous unguéal qui peut amener à une amputation alors que la lésion est bénigne.

.../...

..... : T R A I T E M E N T D U M E L A N O M E M A L I N :

Toutes les méthodes de traitement préconisées prêtent moins à discussion que leurs indications. L'abstention pure et simple a pu être conseillée lorsque le pronostic de l'affection paraissait désespéré. Jusqu'en 1927, un seul traitement était considéré en France comme efficace : les séances répétées d'électrolyse négative ; mais, à la suite des travaux de RAVAUT et FERRAND (148), l'électrocoagulation large de la tumeur sert de base de traitement à la majorité des auteurs français. Ceux-ci sont pour la plupart hostiles à la radiothérapie considérée comme inefficace mais qui est pourtant la thérapeutique de choix des auteurs allemands et suisses.

PACK (140) et les chirurgiens anglo-saxons conseillent une intervention dite "monobloc" : ablation chirurgicale très large avec exérèse en continuité de la tumeur, de ses afférents lymphatiques et du relais ganglionnaire sus-jacent.

CREECH (34) introduit dans le traitement des N.C. les perfusions régionales de substances carcinolytiques, soit seules, soit en association avec la chirurgie.

Enfin, depuis quelques années, de nouvelles perspectives thérapeutiques sont ouvertes grâce à l'utilisation de l'énergie laser et de l'immunothérapie.

I - T R A I T E M E N T de la T U M E U R P R I M I T I V E

A - L E S M E T H O D E S C H I R U R G I C A L E S

1° - T e c h n i q u e

a) l'électro-dissection :

souvent appelée en France électro-coagulation, l'électro-dissection est totalement différente de l'électro-coagula-

.../...

tion proprement dite qui était effectuée avec une électrode à boule. Cette coagulation plan par plan est totalement abandonnée car c'est une méthode aveugle et extrêmement dangereuse.

De même, doit être abandonnée la coagulation en berceau car elle ne permet pas de voir ce que l'on fait. En effet, dans cette méthode, une aiguille est plantée en bordure de la tumeur et dirigée sous elle. Une zone de coagulation est établie autour de l'aiguille ; l'opération est répétée de place en place.

L'électro-dissection est pratiquée avec une aiguille de taille moyenne. Le courant utilisé doit être mixte c'est-à-dire à la fois coupant et coagulant mais l'aiguille ne doit pas rougir pour ne pas carboniser les tissus. Cette carbonisation, contrairement à la coagulation, est facteur de saignement. Après avoir bien repéré par palpation les limites de la tumeur, on pique la peau perpendiculairement à une distance de la tumeur qui peut varier de 2 à 3 cm. On fait ainsi un fossé de circonvallation tout autour du mélanome.

Puis, soulevant à l'aide d'une pince à disséquer une des extrémités de la pièce opératoire, on coupe perpendiculairement en passant profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané, sans détruire l'aponévrose. On ne doit à aucun moment toucher à la tumeur. La pièce opératoire est adressée à l'anatomo-pathologiste qui peut ainsi non seulement établir ou confirmer le diagnostic, mais informer sur les limites de la tumeur par rapport à celles de l'exérèse et éventuellement indiquer s'il y a dans les lymphatiques de la pièce opératoire des embolies métastatiques. La cicatrisation est obtenue en un mois environ en faisant un pansement quotidien.

b) Méthode mixte :

Quelques auteurs comme BOLGERT et LESOURD (16), DUFOURMENTEL (53) et d'autres utilisent cette méthode combinée.

Elle associe l'électro-dissection à l'exérèse sanglante. Dans un premier temps, exérèse de la tumeur puis secondairement, on procède à une recoupe au bistouri ordinaire à 1 cm environ au-delà des limites de la plaie, en laissant une mince lamelle vasculaire sur l'aponévrose.

.../...

c) L'exérèse chirurgicale au bistouri ordinaire :

a longtemps été considérée en France comme inacceptable, en raison des risques de dissémination. En fait, la plupart des auteurs anglo-saxons tels que PACK (140), DAS GUPTA et FORTNER (70) et MAC NEER (42) l'emploient sans inconvénient, disent-ils, quand ils respectent des règles strictes : exérèse large, profonde, précoce.

d) Les opérations monoblocs :

Lorsqu'un N.C. siège à proximité d'un relai ganglionnaire, PACK (140 à 143) préconise une intervention "monobloc", enlevant en continuité la tumeur, la peau, la graisse, l'aponévrose, les lymphatiques. Lorsque le mélanome malin est à distance du groupe ganglionnaire dont il est tributaire, le même auteur propose une désarticulation du membre mais il ne semble pas devant le peu de résultats de cette dernière technique qu'il faille recourir à de tels sacrifices.

2° - Règles générales

a) L'exérèse du N.C. doit être large :

La tumeur doit être enlevée avec une large zone de tissu sain. Selon DUFOURMENTEL (53), elle doit passer à 3 cm du bord de la tumeur. En effet, il est universellement admis que les récidives locales sont plus fréquentes après exérèse limitée ; mais il ne semble pas que l'on obtienne de meilleurs résultats éloignés en passant, comme le conseillent PETERSEN et coll. (144), à 6 cm des bords du côté distal et à 15 cm du côté proximal avec des distances latérales de 7 cm.

b) L'exérèse du N.C. doit être profonde :

Elle doit enlever tout le tissu cellulaire sous-cutané et dénuder l'aponévrose. Pour certains auteurs, une anesthésie générale est préférable. Elle ne fut jamais utilisée dans nos observations. Faut-il ou non respecter l'aponévrose ? OLSEN (138-139) constate que les récidives locales et ganglionnaires sont plus importantes lorsqu'elle est excisée mais on remarque aussi l'utilité de son exérèse dans les tumeurs volumineuses envahissant le tissu cellulaire sous-cutané.

Si la tumeur siège au niveau d'un doigt ou d'un orteil, l'amputation au niveau de la base de la première phalange est en principe suffisante. Quand la tumeur est volumineuse, la désarticulation au niveau de la métacarpo ou métatarso-phalangienne est alors nécessaire (Obs 8,9,10,15). Au niveau du pavillon de l'oreille, une amputation du cartilage sera effectuée (Obs. 5, 25).

Cependant, si l'accord s'est fait sur la nécessité d'une exérèse large, profonde et précoce, les avis divergent quant à l'emploi du bistouri électrique ou du bistouri ordinaire.

La plupart des auteurs français dont BOLGERT (15), DEGOS (44), DUPERRAT (54 à 60), DUFOURMENTEL (53), ESTRADE (63), HADIDA (84-85), LACOUR (104) restent attachés à l'utilisation du bistouri électrique comme l'avait préconisé FERRAND ; pour ces auteurs, cette méthode offre une garantie appréciable contre les risques de dissémination hématogène.

La quasi totalité des auteurs anglo-saxons estime quant à eux que l'exérèse au bistouri ordinaire ne présente pas de risques supplémentaires à condition de respecter les critères nécessaires énoncés précédemment.

B - TECHNIQUES UTILISANT les RADIATIONS IONISANTES

1° - La Radiothérapie :

A l'ouest du Rhin, il n'est pratiquement pas fait mention de son emploi dans le traitement des N.C. En Allemagne et dans les pays slaves, elle tient par contre une place importante. Les premiers essais d'irradiation des mélanomes malins datent du début du siècle ; s'étant soldés par des échecs, la radio-résistance de ces tumeurs semblaient définitivement établie.

La difficulté pour certains d'obtenir par électro-chirurgie un pourcentage de survie de 50 % à 5 ans a fait reprendre le problème. Ainsi CHAOUÏ (27), puis de nombreux auteurs dont BACLESSE (8) en France purent démontrer la radiosensibilité de ces lésions par utilisation de doses exceptionnellement élevées de radiations.

.../...

En effet, la radiosensibilité des tumeurs mélaniques est faible, inférieure à celle des tissus normaux. Ceci est confirmé par les travaux expérimentaux de RHODE et WISKEMAN (152) qui ont obtenus des cultures positives à partir de mélanomes malins irradiés de façon fractionnée à la dose totale de 12 000 rads et même après irradiation de 15 000 rads. Donc, une radiothérapie ne peut être d'une certaine utilité que si elle est agressive, en évitant toutefois de trop graves lésions des tissus environnants. Ceci a pu être réalisé dans 3 méthodes :

a) La méthode de CHAOUL :

utilise la radiothérapie de contact qui permet de délivrer des doses massives en un laps de temps très court.

b) La méthode de BACLESSE :

consiste à augmenter la dose absorbée par la tumeur en pratiquant avant chaque irradiation une infiltration d'éosinate de césium jouant le rôle de radio-sensibilisateur.

c) La méthode de MIESCHER (126-127)

consiste à irradier la lésion à doses modérées (3 000 à 4 000 rads) en une seule séance de radiothérapie de contact puis sans attendre, de pratiquer l'électro-coagulation à distance en enlevant la tumeur et la zone irradiée afin d'éviter les effets néfastes d'une radio-nécrose. Si les effets secondaires sont évités, la méthode a l'inconvénient de n'irradier qu'à doses faibles et de manière limitée en surface et en profondeur.

Même les plus chauds partisans de l'irradiation du N.C. conviennent de la nécessité de très fortes irradiations pour arriver à un contrôle de la tumeur. NIVINSKAÏA et PARCHIKOVA (137) traitent une série de 72 malades par radiothérapie fractionnée à raison de 400 à 600 rads jusqu'à des doses totales variant entre 5 000 et 30 000 rads.

Un mois après la fin du traitement, les tumeurs sont enlevées chirurgicalement et examinées histologiquement.

.../...

Trois groupes histologiques sont ainsi classés :

- un premier dans lequel les cellules malignes étaient très actives,
- un second avec des modifications morphologiques importantes,
- un troisième où les modifications cellulaires étaient nulles ou peu importantes.

Les Auteurs concluent que s'il n'existe pas un parallélisme étroit entre l'importance de la dose et celle des altérations morphologiques, il existe cependant une relation nette et que la dose totale optimale se situe entre 8 000 et 15 000 rads. Au-dessous, les doses sont inefficaces ; au-dessus, les problèmes de cicatrisation sont majeurs".

C'est cette dose de 12 000 rads que BACLESSE (8) préconise de donner en 8 semaines ; de même SCHIRREN (157) conseille 8 000 à 14 000 rads.

TESKE (170) sur une série de 105 malades note une survie de 32 % mais pour des durées d'observation variables. Pour 55 malades, le recul est de plus de 5 ans ; 30 étaient au stade II et III : 2 survivent seulement ; 25 étaient au stade I : 20 survivent. Il semble donc que l'on puisse traiter et guérir par radiothérapie des N.C. au stade I. Cependant, cette méthode n'est pas à préconiser d'emblée car elle laisse entier le problème du diagnostic histologique étant donné que personne n'estime raisonnable la pratique d'une biopsie sur une lésion suspecte.

LAGARDE et TOUCHARD (105) notent "qu'en traitant par radiothérapie sans biopsie un mélanome malin ou supposé tel, on guérira sûrement ceux qui n'en sont pas mais sans avoir résolu le problème diagnostique et en laissant planer sur le malade un pronostic redoutable".

Cette technique n'est donc pas à employer seule mais peut dans certains cas avoir une utilité sur une lésion primitive en pré-opératoire et sur des lésions métastatiques en post-opératoire ou au cours de l'évolution maligne.

2° - Le laser

Le développement des techniques sur l'emploi du laser a fait l'objet de travaux portant sur la destruction locale du mélanome malin.

GOLDMAN et coll. (77) ont pu constater l'innocuité de ses rayons sur la peau du sujet blanc et des lésions de lyse cellulaire au niveau de la couche basale des sujets à peau noire.

Dans deux cas, ils constatèrent la destruction totale du mélanome malin. Cette destruction requiert une énergie de 2 000 à 3 000 joules au moins.

Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la valeur de cette thérapeutique et établir une comparaison avec celles actuellement connues.

II - TRAITEMENT des ADENOPATHIES

La position à adopter vis-à-vis des territoires ganglionnaires de drainage a suscité de très nombreuses discussions. Si le mélanome malin métastase par les voies lymphatiques accessibles à certaines thérapeutiques, il dissémine également par voie hémotogène et ces traitements ne seront plus alors que palliatifs.

A - CHIRURGIE et RADIOTHERAPIE

Deux positions différentes existent en fonction des renseignements fournis par la clinique :

1° - Un ganglion est cliniquement perceptible

- le curage ganglionnaire est considéré comme indiscutable par la plupart des auteurs ; par contre, on discute l'étendue de l'exérèse et la date de l'intervention. Depuis Gougerot, on admet qu'il est préférable de n'enlever les ganglions que 3 à 6 semaines après la lésion primitive afin de laisser aux cellules malignes en migration dans les lymphatiques le temps de parvenir aux ganglions et d'être "pris au piège". Cela a été confirmé par les travaux de PETERSEN (144) qui a montré que les métastases près de la racine des membres étaient le fait de curages trop précoces. Cela ne semble pas toujours exact, puisque dans nos observations (17 et 66) l'adénopathie survient très tardivement. Lorsque l'adénopathie est proche d'un relai ganglionnaire, une intervention type "monobloc" a été proposée enlevant en continuité la tumeur initiale et les adénopathies satellites.

- si l'abstention n'est guère préconisée, la télécobaltothérapie peut être proposée lorsque le curage ganglionnaire s'avère difficile.

GRIGORESCO (79) et LONGHIN (144) ont pu obtenir 20 % de survie à 3 ans en employant des doses supérieures à 3 000 rads.

.../...

2° - Il n'existe pas d'adénopathie décelée cliniquement

a) Chirurgie

Théoriquement, le curage est inutile puisque les ganglions paraissent indemnes ; mais l'évolution du mélanome malin est si variable d'un cas à un autre qu'il est impossible d'affirmer l'absence d'essaimage lymphatique. De fait, pour HURIEZ (94), l'examen histologique des pièces opératoires de curage systématique révéla une proportion de 5 à 10 % de métastases ganglionnaires cliniquement occultes. Pour tous les curages systématiques que nous avons effectués, nous n'avons jamais retrouvé cette notion.

Dès lors, se pose la question du curage ganglionnaire systématique du curage de nécessité et de l'abstention.

- le curage ganglionnaire systématique

DALAND (35), GUMPORT (83), MEYER (125), DAS GUPTA (40) et quelques auteurs français tels que DARGENT (37), TAILHEFER (169), PILLERON (145-146) pratiquent un curage ganglionnaire systématique dans tous les cas où il est techniquement réalisable. Ce curage est fait soit dans le même temps que l'intervention sur la lésion primaire, soit dans un délai de 3 à 6 semaines.

Une statistique concernant les pourcentages de survies à 5 ans sur des lots traités avec ou sans curage systématique donne les résultats suivants :

TABLEAU VIII

	sans curage	avec curage
	%	%
DALAND	45	52
GUMPORT	33	37
MEYER	45	52

Les résultats sembleraient donc meilleurs après curage ganglionnaire mais ne sont pas retrouvés par tous.

En effet, JORSHOLM (99) sur une étude de deux séries comparatives de sujets ayant les uns subis un curage de principe, les autres une exérèse simple du mélanome, montre un pourcentage de survie à 5 ans plus élevé dans le second cas. Ces résultats discordants jettent un doute quant à la valeur de l'évidement ganglionnaire prophylactique.

Chez 10 malades (Obs. 10, 12, 13, 25, 26, 40, 53, 54, 62, 70), nous avons pratiqué un évidement ganglionnaire systématique alors qu'il n'existait pas d'adénopathie cliniquement perceptible. Dans aucun cas, leur envahissement n'a été confirmé par l'examen anatomopathologique.

- Le curage de nécessité
.....

est pratiqué par certains chirurgiens tels que MOULY (132-133), DUFOURMENTEL (53) et GLICENSTEIN (75) pour les raisons suivantes :

- . le délai de 3 à 6 semaines classiquement respecté depuis Gougerot est parfaitement arbitraire car nul ne sait le temps que met une cellule maligne pour aller de son lieu de naissance aux ganglions qui l'arrêtent.

Les auteurs citent 68 cas dans lesquels l'adénopathie est survenue après intervention dans les délais suivants :

temps supérieur à 3 mois = 20 cas
temps compris entre 6 mois et 1 an = 19 cas
temps compris entre 1 an et 2 ans = 13 cas
temps supérieur à 2 ans = 8 cas
temps supérieur à 10 ans = 1 cas.

Pour 8 cas cependant, le délai n'a pas été précisé.

7 de nos malades ont présenté une adénopathie tardive dans des délais variant de 1 mois à 7 ans :

temps inférieur à 6 mois = 1 cas (Obs. 28)
temps compris entre 6 mois et 1 an = 1 cas (Obs. 16)
temps compris entre 1 an et 2 ans = 2 cas (Obs. 15 - 23)
temps compris entre 2 ans et 5 ans = 2 cas (Obs. 14 - 17)
temps supérieur à 5 ans = 1 cas (Obs. 66)

Chaque fois, leur envahissement métastatique a été confirmé histologiquement.

- . D'autre part, après curage ganglionnaire, des métastases particulièrement dites "in transit" peuvent apparaître (Obs. 45 - 77). Elles semblent dues au stockage lymphatique et dans ces cas, les cellules malignes se dissémineraient le long des lymphatiques au lieu de se stocker dans le relai ganglionnaire.
- . Enfin, dans certaines localisations (oreilles, tronc par exemple) il est toujours difficile de reconnaître le relai ganglionnaire.

- L'abstention

est préconisée par SANDEMAN (156) qui sur deux groupes de sujet : un avec curage ganglionnaire de principe et l'autre avec une simple excision de la tumeur, retrouve les résultats suivant à 5 ans : 28 % de survie dans le premier groupe et 48 % dans le second groupe pour lesquels 58 % des sujets adénopathie apparue par la suite survivaient à 5 ans.

b) La radiothérapie

quand l'irradiation prophylactique est appliquée, elle nécessite une dose importante, cela est facilement réalisable grâce à la télécobaltothérapie.

A la lumière de ces résultats et avec M. DEGOS (43), nous pensons que les aires ganglionnaires cliniquement saines doivent être épargnées ; leur ablation abusive ne faisant que diminuer l'immunité loco-régionale de l'hôte ; l'argument fondamental étant représenté par les quelques cas de guérisons spontanées décrites dans la littérature.

B - La CHIMIOTHERAPIE

Toutes les statistiques mondiales importantes soulignent le pronostic désastreux des formes comportant des métastases ganglionnaires ou hémogènes dès le premier examen c'est à leur égard que la chimiothérapie se justifie.

1° - Principes directeurs

Comme pour toute chimiothérapie en matière de tumeur maligne, nous retiendrons essentiellement 3 principes :

- les agents chimiques n'agissent que sur une partie limitée de la population cellulaire : leur action ne peut donc être que palliative ou complémentaire.
- les drogues n'agissent pour chacune d'elles qu'à un stade précis de la division cellulaire différent de l'une à l'autre, d'où l'intérêt d'une polychimiothérapie qui vise à obtenir une action complémentaire.
- le cycle de division cellulaire du mélanome étant long, l'administration doit en être suffisamment prolongée de manière à agir sur un grand nombre de divisions cellulaires et par là même de devenir efficace. Dans l'incertitude où l'on se trouve actuellement quant à l'affinité de telles drogues vis-à-vis de telle lignée cellulaire, ce traitement reste donc empirique. Sur le plan de la tactique générale à adopter, il faut opposer la chimiothérapie loco-régionale à la chimiothérapie générale.

2° - La chimiothérapie loco-régionale

Grâce aux progrès de la chirurgie vasculaire et à la suite des travaux de CREECH (34), RYAN et KREMENTZ (155), ROMIEU (153) : "il est maintenant possible de perfuser la tumeur avec des solutions carcinolytiques à concentration supérieure aux doses l'éthales pour l'organisme" (HURIEZ).

Deux méthodes sont utilisées : les perfusions extra-corporelles et les "infusions" intra-artérielles.

a) Les perfusions extra-corporelles

les substances carcinolytiques les plus couramment employées par HURIEZ (95) ont été la Caryolysine et la Sarcolysine. La perfusion est effectuée sur un membre isolé du corps par un circuit coeur-poumon artificiel.

.../...

Ces méthodes ont l'inconvénient d'être de courte durée et ne peuvent être multipliées ; même si dans leur principe elles peuvent paraître idéales, jamais, en fait, il n'est possible d'éviter la fuite d'antimitotiques dans la circulation générale.

Dans 11 naevo-carcinomes sur 70, HURIEZ (95) pratique cette méthode : dans 3 cas sur 4 à un stade II, une généralisation mortelle n'a pu être évitée mais dans 7 cas apparemment au stade I, un seul décès a été enregistré. Sous le couvert de cette technique, certains pratiquent l'exérèse des lésions ou l'associent à l'hyperthermie qui pour SHINGLETON (158) réduirait considérablement l'incidence de la fuite. STEHLIN (167) a rapporté que dans une série personnelle de mélanomes, il avait obtenu un résultat satisfaisant dans 3 cas sur 4 des 65 malades soumis à des perfusions de Melphalan chaudes, taux à opposer aux 35 % de succès consécutifs au traitement conventionnel par le Melphalan seul.

b) Les "infusions" intra-artérielles

Cette méthode consiste en l'injection de substances carcinolytiques dans un territoire à autonomie circulatoire relative. Les produits utilisés par ROMIEU (153) et HURIEZ (95) ont une action prolongée comme le Thiothepa et le Méthothrexate. Les posologies totales des cures ont été les suivantes :

- Caryolysine : 1 mg par Kg
- Sarcolysine : 1 mg par Kg
- Thio-Tepa : 0,5 mg par Kg
- Méthothrexate : 5 mg par Kg

Elle permet d'obtenir des résultats immédiats.

Isolément cependant, elle ne peut être prise comme un mode de traitement satisfaisant ; DARGENT (36) et BANZET (9) notent que son domaine d'élection semble être l'association à l'exérèse chirurgicale de la lésion sous couvert d'une chimiothérapie générale.

2° - La chimiothérapie générale

s'applique à une catégorie particulière de malades qui présentent au moment du diagnostic ou au cours de l'évolution de leur affection, après d'autres traitements, une généralisation de leur néoplasme. A l'opposé de la chirurgie, elle ne recherche qu'une rémission la plus complète et la plus longue possible.

a) Médicaments utilisés en chimiothérapie du M.M.

- . les agents alcoylants : agissent en altérant les molécules d'acides nucléiques surtout celles d'A.D.N. grâce à l'affinité des groupes Alcoyles pour les bases puriques.
- . les antimétabolites dont la structure chimique analogue à celle des substances indispensables à la synthèse des acides nucléiques leur permet d'entrer en compétition avec celles-ci et empêchent leur utilisation normale.
- . les antibiotiques : dont l'actinomycine D qui se fixe sur la molécule d'A.D.N. qu'elle altère, la rendant incapable de fonctionner comme modèle chimique pour la synthèse d'A.R.N. par polymérisation.
- . les alcaloïdes : de la colchicine, de la podophylline, de la pervenche qui bloquent les mitoses par un mécanisme mal connu.

Cependant, le mélanome malin est connu pour sa chimiorésistance aux agents cytostatiques classiques.

Une revue de l'effet de ces médicaments est présentée par WAGENKNECHT (176).

TABLEAU IX

AGENTS	NOMBRE de PATIENTS TRAITES EVALUABLES	NOMBRES de REPONSES OBJECTIVES	% de REPONSES OBJECTIVES
DTIC	426	88	20,6
Moutarde azotée	34	3	9
Chlorambucil (Leukéran)	22	2	9
Cyclophosphamide (Endoxan)	45	10	22
Melphalan	66	8	12
6-Mercaptopurine	30	2	7
5-Fluorouracil	42	1	2,5
Méthotrexate	27	3	11,1
Cytosine-arabinoside	51	1	2
Vincristine	27	3	12
Vinblastine	54	8	15
Actinomycine D	58	19	33
Mitomycine C	8	1	12,5
Mithramycine	13	2	15
Procarbazine (Natulan)	32	6	18
Hydroxyurée	232	57	24
BCNU	84	17	20

Il s'agit de chaque agent utilisé seul ; l'auteur ne retenant que les publications dont les critères de réponse sont clairement précisés. Ces réponses n'ont un sens que si l'on tient compte du nombre de cas traités. Mis à part l'hydroxyurée et la Bléomycine que nous avons utilisées;

Il n'existe que deux agents nouveaux encore au stade de l'expérimentation et qui paraissent apporter une réelle nouveauté : il s'agit du B.N.C.U. (Bischloroéthyl nitrosourée) et du D.T.I.C. (Diméthyl triazeno-imidazole carboxamide).

.../...

- le B.N.C.U.

Son mode d'action ne ressemble que partiellement aux alcoylants classiques de type Endoxan, ne présentant pas d'ailleurs de résistance croisée avec cette classe de cytostatiques et ayant donc probablement plusieurs points d'impact sur les cellules malignes.

Sa toxicité hématologique est très particulière puisque le maximum de la dépression sanguine est constatée trois à quatre semaines après l'administration du produit.

- le D.T.I.C.

paraît agir sur les cellules comme un alcoylant mais également sur la synthèse de l'acide désoxyribonuclease. Utilisé seul, il donne 20 % de réponse objective dans les mélanomes malins. Sa particularité réside dans une relative spécificité d'action sur le mélanome car il paraît fort peu actif sur d'autres tumeurs. La toxicité hématologique est observée entre deux ou trois semaines après son administration.

- L'hydroxyurée : HYDREA (163)

L'hydroxyurée est un agent antinéoplasique actif par voie orale ; bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été complètement élucidé, il semble que cette substance agisse en perturbant la synthèse de l'A.D.N. Elle diffère de nombreux autres agents antinéoplasiques car elle est relativement dénuée d'effet secondaires gastro-intestinaux. Sa principale action toxique s'exerce sur la moelle osseuse mais cette toxicité médullaire est modérée et réversible. A la suite des travaux de NATHANSON and HALL (136), LUCE (116), LAUGIER et coll. (107), CARTON (24), ses résultats dans le traitement des mélanomes se sont montrés encourageants.

Nous avons utilisé l'hydroxyurée chez 10 malades qui avaient été atteints de mélanomes malins et dont les tumeurs avaient été enlevées par électro-dissection (Obs.

.../...

OBSERVATION n° 14 : Mme S... Nicole, âgée de 39 ans,

adressée le 2 Septembre 1967 par son médecin pour une volumineuse tumeur ulcérée et bourgeonnante du mollet gauche. Deux mois plus tôt, lors d'une chute de solex, un naevus pigmentaire de la taille d'un pois fut arraché et saigna. Peu de temps après, augmentation rapide de la tumeur. Pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 216 508 (Professeur DUPERRAT)
Le prélèvement montre effectivement une prolifération naevo-carcinomateuse ulcérovégétante, riche en pigments, à la fois fusio-cellulaire et globo-cellulaire et atteignant presque la graisse hypodermique.

- Evolution : La malade qui devait revenir aux visites de contrôle ne s'est plus représentée après le 27 Septembre 1967. En janvier 1970, elle est adressée par son médecin pour une volumineuse adénopathie gauche que le chirurgien qualifie d'impressionnante. Le 16 Janvier, "ablation en monobloc" de la totalité de l'aire ganglionnaire du triangle de Scarpa et de la face superficielle de la gaine des vaisseaux fémoraux que l'on contrôle à l'arcade.

L'examen histologique (Docteur CHOME) montre que 3 ganglions prélevés pour l'examen sont des métastases du naevo-carcinome. La malade est mise à ce moment à l'hydroxyurée : 2 comprimés de 500 mg par jour, par cures de 10 jours avec des arrêts de 10 jours. Elle est suivie par son médecin traitant qui nous l'adresse de nouveau le 11 Juin 1970 parce qu'elle souffre de douleurs scapulaires droites et qu'elle est atteinte d'une toux persistante. Mme S... ne consulte que le 8 Septembre 1970. Une radiographie de l'épaule et du thorax est demandée à la recherche d'une métastase osseuse et pulmonaire. Il n'y a pas de récurrence du naevo-carcinome, ni de ganglions. On n'observe pas de métastase cutanée. Le traitement par hydroxyurée est poursuivi. Décédée de métastases osseuses et pulmonaires en décembre 1970.

OBSERVATION n° 15 : Mme V... Gisèle, âgée de 55 ans,

adressée le 12 Janvier 1971 par son médecin traitant pour un gros mélanome malin situé au niveau du quart inférieur de la jambe droite, en dehors. La date d'apparition de ce mélanome n'est pas connue de la malade. Depuis 6 semaines, un bourgeonnement est apparu sur le mélanome. Il n'y a pas d'adénopathie. Electro-dissection large ce même jour. Mais la plaie est fort longue à cicatriser.

- Examen anatomo-pathologique n° 9 780 B (Professeur DUPERRAT)
Le mélanome est largement ulcéré. Il est constitué par des mélanoblastes très actifs, avec destruction de l'épiderme de bas en haut. Le nombre des mitoses est élevé. Cette tumeur est très infiltrante en surface comme en profondeur. Naevo-carcinome mélanique.

- Evolution : Le 9 Octobre 1972, apparition de quelques nodules d'aspect angiomateux, à la face interne de la jambe droite. la malade précise que l'un deux a crevé récemment et a disparu. Il n'y a pas d'adénopathie. La malade est mise à l'hydroxyurée, 2 comprimés de 500 mg par jour, par séries de 10 jours, espacées d'arrêts de 10 jours. Le 7 Novembre 1972, les nodules sont enlevés au bistouri électrique. Leur examen histologique les montre métastatiques.

Métastases ganglionnaires en Août 1973.

.../...

Examen histologique n° 37 998 et 37 998 bis.

Le gros nodule est constitué par une métastase du naevo-carcinome mélanique. Cette métastase est faite de cellules fusiformes possédant de nombreuses mitoses. Le petit nodule est également une métastase. La malade continue à prendre l'hydroxyurée, elle est suivie régulièrement et le 21 Juin 1973, aucune adénopathie n'était encore perçue ; le 9 Août 1973 son médecin traitant constatait deux ganglions inguinaux qui furent enlevés chirurgicalement le 16 Août 1973 ; la malade restant sous hydroxyurée.

OBSERVATION n° 16 : M. S... Roger, âgé de 84 ans,

a été adressé le 25 Novembre 1968, par un confrère O.R.L., pour un mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH, existant depuis environ un an, sous le pavillon de l'oreille gauche. Il n'y a pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 236 353 (Professeur DUPERRAT - Docteur PACOT)

Ce mélanome de l'oreille est une tumeur massive, nodulaire et compacte constituée d'une prolifération mélanoblastique fusiforme hyper-pigmentée. Elle descend en profondeur jusqu'au voisinage de l'hypoderme. L'exérèse passe à distance de toutes part. Naevo-carcinome.

- Evolution : en Octobre 1969, apparition d'un nodule sous-cutané sous la cicatrice et depuis un mois. Le malade est confié au chirurgien qui fait un curage sous-maxillaire complet, sans toucher à la partie basse de la chaîne jugulaire, en raison de l'âge du malade, mais en enlevant l'ancienne cicatrice, une lame de parotide et la chaîne spinale. Le ganglion mélanique était cliniquement métastatique. Les autres ganglions sont examinés par le Professeur DUPERRAT n° 25 010. Plusieurs coupes ont été faites dans les ganglions et dans le tissu cellulo-grasieux et salivaire. Les coupes permettent de constater qu'il n'existe aucune propagation du mélanome opéré précédemment. Absence de propagation dans les ganglions. Le malade est mis alors à l'hydroxyurée 2 comprimés de 500 mg par jour, par cures de 10 jours avec des arrêts de 10 jours pendant un an, jusqu'en octobre 1972. Revu en Août 1973, ce malade n'a eu aucune récurrence, ni métastase.

Les doses utilisées furent de deux comprimés dosés à 500 mg par jour, pendant 10 jours puis arrêt de 10 jours et reprise du médicament. Ce traitement a été donné pendant un an. Les doses plus fortes qui avaient été préconisées par le Laboratoire (2 à 5 g. par jour) n'ont jamais été tolérées et ont toujours provoqué des malaises, des vertiges et des vomissements (Obs. 77).

Sur les dix malades traités, six sont actuellement en très bonne santé, sans métastase ni récurrence locale (Obs. 14, 15, 16, 37, 64, 78).

Dans les quatre autres cas, le décès n'a pu être évité en raison du stade avancé de la maladie ; cependant, une rémission partielle avait été enregistrée dans deux cas (Obs. 23 - 77).

.../...

- La Bléomycine

Isolée d'un streptomyces, ce produit a été essentiellement étudié au Japon. S'il est dépourvu de toxicité hématologique par contre sa toxicité pulmonaire et cutanée sont importantes ; WAGENKNECHT (176) l'utilise en association mais à des doses non précisées.

Nous l'avons utilisé dans un seul cas, à un stade avancé de la maladie (Obs. 77) à raison de 2 intra-musculaires par semaine pendant 5 semaines, sans que nous notions de fibrose pulmonaire ni de rémission importante de la maladie.

b) La chimiothérapie associative

essaie de profiter des différences de toxicité des agents utilisés seuls afin de ne pas additionner également les facteurs limitants. La plupart des produits utilisables présentent une toxicité hématologiques mais à des degrés moindres : la Vincristine par exemple qui est retrouvée dans toutes les associations.

Une revue générale de ces derniers et de leur posologie est présentée dans le tableau suivant (tableau page) repris d'après DEPIERRE (48).

Les essais thérapeutiques de ces différentes substances permettent de tirer quelques conclusions :

- on ne peut attendre de la chimiothérapie qu'un effet suspensif et non curatif,
- ses indications en restent limitées, cependant, BANZET, de la CAFFINIERE et DUFOURMENTEL (10) notent des résultats convaincants en l'utilisant au long cours en appui d'une chimiothérapie loco-régionale préalable associée ou non à la chirurgie. D'autre part, sa toxicité médullaire n'est pas négligeable.

4° - Les autres thérapeutiques

a) Thérapeutiques hormonales :

L'influence néfaste de la puberté et de la grossesse sur l'évolution de certains mélanomes malins suscite de nombreuses thérapeutiques. BOLGERT (16) obtient deux évolutions prolongées avec du Frenantol au long cours ; par contre, l'hypophysectomie, la radiothérapie hypophysaire, l'implantation d'isotopes radio-actifs dans la selle turcique,

C.E = Cas evaluables.

R.O = Reponse objective.

TABLEAU X

REFERENCES	PRODUITS	DOSES	NOMBRE DE C.E.	NOMBRE DE R.O.	% DE R.O.
S.M. COHEN et coll. 1972 (31)	Vincristine BCNU DTIC	- 1 mg/sem. - 100 mg/j. x 3/5 sem. - 400 mg/j. x 3/5 sem.	18	10	55
S. GARDERE et coll. 1972 (73)	DTIC Cyclophosphamide Vincristine	- 850 mg/m2/mois - 750 mg/m2/mois - 2 mg/m2/mois	20	5	25
J.H. MOON et coll. 1970 (129)	BCNU Vincristine	- 150 mg/m2/mois - 2 mg/m2/mois	20	9	45
L. WAGENKNECHT et coll. 1973 (176)	BCNU Vincristine	N.P.	87	28	32
	BCNU Vincristine DTIC	N.P.	101	21	20
	CCNU Vincristine Bléomycine	N.P.	14	8	55
P. LAUGIER et coll. 1972 (107)	BCNU Vincristine DTIC Hydroxyurée	- 100 mg/mois - 2 mg/mois - 100-200 mg/j. x 10 - 1.3 g/j.	10	3	30
J.J. COSTANZI et coll. 1969 (32)	Cyclophosphamide	- 300 mg/j. 1-5/ mois - 0,025 mg/Kg/j. 1-5 mois - 0,5 mg/Kg/j/ 1-5 mois - 10 mg/Kg/j. 1-5 mois	10	6	60

l'ovarioctomie furent sans effet notable.

b) Administration endo-lymphatique d'isotopes radio-actifs

Cette technique a été mise au point par JANTET (98) et ARIEL (6) ; plusieurs types d'isotopes ont été expérimentés mais nous n'en connaissons pas les résultats, il s'agit de : l'iode 131 Ethiodol, l'Iodoquine marquée, l'Yttrium 90 sous forme de microsphérules de 1 à 4 microns de diamètre, la Bléomycine marquée.

Ces corps provoquent dans les substances qu'ils traversent des phénomènes d'ionisation déterminant une suite de réactions chimiques et biologiques qui détruisent les cellules en évitant leur multiplication.

c) L'Immunothérapie

Quoique son application thérapeutique soit encore très limitée, elle suscite de grands espoirs :

- la vaccination anti-rabique mentionnée par PACK (138) n'a donné que des échecs,
- la vaccination anti-variologique intra-tumorale a été utilisée seule par BURDICK (22) en 1964 et sur 9 tentatives a donné 5 échecs, 3 résultats temporaires et 1 succès. Récemment, LAPIERE et Coll. (106) notent un cas d'une rémission complète de métastases intra-dermique de mélanome après une thérapeutique immunologique associant la vaccination anti-variologique et la stimulation par une substance immunogène : le 2-4 dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.). Le vaccin a été appliqué par scarifications sur la plupart des lésions à raison d'une cure par semaine sans que les expérimentateurs ne notent d'amélioration. Après stimulation au D.N.C.B. (une pastille adhésive imbibée de 15 microlitres d'une solution à 3 % de D.N.C.B. dans l'acétone est appliquée dans la région sus-scapulaire) des stimulations alternées de vaccinations et de la substance immunogène sont pratiquées sur les tumeurs. Après un mois de traitement, LAPIERE et coll. (106) constatèrent une regression importante des lésions et au bout de 5 mois une disparition complète des métastases.

.../...

- Injection de B.C.G. intra-tumoral :
.....

Le Docteur EILBERT (62) donne les raisons suivantes pour le choix du B.C.G. en qualité d'agent immunothérapie : "Le B.C.G. est un adjuvant immunologique susceptible de provoquer une réponse immunitaire accrue chez l'hôte à l'égard d'un grand nombre de néoplasmes induits chez les animaux de laboratoire ; d'autre part, il est apparu que vraisemblablement l'hypersensibilité retardée locale induite par le B.C.G. à l'intérieur d'un nodule mélanique stimulerait une réponse immunitaire plus intense chez l'hôte à l'égard des antigènes tumoraux spécifiques dans le tissu mélanique.

Le bien fondé de l'immunothérapie par le B.C.G. dans le cas de mélanome ressort d'une série d'études effectuée par le groupe du Docteur MORTON (131), Directeur de Recherche au National Cancer Institute à BETHESDA.

Sur 8 malades présentant des mélanomes métastatiques des tests de sensibilisation au D.N.C.B. ont été effectués puis une injection dans les nodules métastatiques de 0,05 à 0,2 ml de vaccin B.C.G. lyophilisé. Le nombre de nodules inoculés en même temps a été de 80. Quelques uns n'ont pas été injectés de manière à évoluer la réponse immunitaire de l'hôte.

Chez 5 malades sensibles au D.N.C.B. et qui devinrent positif au tuberculino-diagnostic, la vaccination a entraîné une régression dans 90 % des nodules mélaniques. Le titre d'anticorps anti-cancéreux était quadruplé suivant les injections mais retombait ensuite avec la propagation de la maladie. Un seul de ces patients qui a survécu 2 ans et demi en rémission complète a eu constamment un titre d'anticorps élevé.

Par contre, chez les 3 malades qui étaient allergiques au D.N.C.B. ou à la tuberculine, il n'y eut pas de régression des nodules dans lesquels a été injecté le B.C.G. Leurs anticorps se sont élevés très légèrement après l'injection pour retomber ensuite avec la poursuite de la maladie.

Les chercheurs du groupe ont souligné que les résultats obtenus n'avaient qu'un caractère préliminaire et que l'unique régression à long terme pourrait représenter un phénomène spontané qui aurait coïncidé avec le traitement par le B.C.G.

III - TRAITEMENT des METASTASES LOCALISEES

A - LES METASTASES CUTANEEES

Si elles sont peu nombreuses ou groupées, elles doivent être traitées par électro-dissection comme la tumeur primitive.

Si elles sont nombreuses ou disséminées, la chimiothérapie pourra être utilisée seule ou en association, dans quelques cas, avec un acte chirurgical.

B - LES METASTASES VISCERALES

Seul est possible le traitement chirurgical d'une lésion limitée et isolée. DAS GUPTA et Mc NEER (42) en citent quelques cas :

- 8 malades furent opérés de métastases pulmonaires,
- 2 patients furent opérés pour localisation cérébrale secondaire,
- 1 métastase hépatique fut opérée avec survie d'un an.

Toutefois, la plupart des métastases viscérales reçoivent une radiothérapie et une chimiothérapie palliative.

..... : E V O L U T I O N :

En l'absence d'exérèse, la tumeur initiale peut se présenter comme une lésion de dimension variable, globuleuse ou bosselée, noire ou brun-claire, avec des plaques inhomogènes, l'extension en surface progresse rapidement et la tumeur saigne, s'ulcère, laissant quelquefois sourdre un liquide brunâtre. Une réaction périphérique inflammatoire est fréquente, de même que l'apparition aux environs d'éléments lenticulaires, les uns isolés, petits comme des "grains de plomb", les autres confluent, formant de volumineuses tumeurs ulcérées. Chacun de ces éléments évolue pour son propre compte ; certains se nécrosent et disparaissent, d'autres grossissent et confluent, quelquefois même la lésion initiale peut totalement disparaître.

WORINGER (179) note "que les métastases lymphatiques précoces, périlésionnelles peuvent signer la transformation d'un naevus non encore modifié cliniquement".

Le processus se généralise ensuite et comme l'ont révélé les autopsies, toutes les parties du corps peuvent être atteintes et les métastases ont rarement le temps de se manifester cliniquement. C'est à ce stade ultime que ROMSDAHL (154) retrouve dans le sang des malades la présence de cellules tumorales. Deux manifestations cliniques restent particulières : il s'agit de la mélanurie qui est rarement retrouvée et de la mélanodermie diffuse.

Le décès survient dans la cachexie ou le coma après une évolution variant de quelques semaines à un an.

Après électro-dissection de la tumeur primitive, les mélanomes malins peuvent guérir ou récidiver sur place ; dans d'autres cas, ils essaient précocement dans les ganglions lymphatiques régionaux ; enfin d'autres fois, des métastases viscérales apparaissent alors que la tumeur est petite et les ganglions indemnes.

I - RECIDIVES LOCALES

L'apparition de récidives locales après électro-dissection est difficile à interpréter car leur date de survenue est très variable, allant de quelques semaines à plusieurs années (6 semaines à 10 ans).

8 de nos malades (10 %) présentèrent de telles récidives (Obs. 15, 17, 23, 29, 37, 62, 53, 78) et nous avons noté qu'elles étaient plus nombreuses au niveau du mollet (Obs. 15, 37, 78).

Bien que dans 2 cas (Obs. 29 et 78), l'exérèse ait été limitée, il ne semble pas que la technique soit en cause puisque des récidives locales sont apparues alors que l'intervention était très large (Obs. 53 et 78).

II - EVOLUTION METASTATIQUE

Tous les mélanomes malins quel que soit leur siège sont susceptibles d'essaimer dans les ganglions satellites. Cette extension lympho-ganglionnaire peut être très précoce. Pour VERHAEGE, DEMAILLE et LAURENT (174), "cet essaimage s'accompagne d'une dissémination intersticielle et veineuse expliquant l'apparition de nodules dermo-épidermiques et dermo-hypodermiques".

La fréquence des métastases ainsi que leur délai d'apparition sont très variables, allant de quelques semaines à plusieurs années. En reprenant des statistiques récentes empruntées à BLACHE et AUBERT (11), nous retrouvons la répartition suivante :

TABLEAU XI

LOCALISATIONS	WALTHER 21 cas (1956)	RODE 31 cas (1968)	NATHANSON 22 cas (1967)	I.G.R. 45 cas (1969)
Adénopathie	52 %	76,3 %	72 %	97 %
Poumons	90 %	53,2 %	82 %	80 %
Foie	52 %	76,3 %	62 %	77 %
Peau	38 %	63,2 %	36 %	68 %
Surrénales	48 %	19,4 %	36 %	53 %
Os	-	30,8 %	41 %	44 %
Myocarde	43 %	55,9 %	41 %	44 %
Cerveau	71 %	26,8 %	36 %	41 %
Reins	29 %	7,5 %	45 %	40 %
Thyroïde	43 %	27,6 %	27 %	33 %
Rate	-	21,5 %	26 %	28 %
Intestins	43 %	30,8 %	36 %	33 %
Pancréas	33 %	28,6 %	41 %	20 %

.../...

A - ADENOPATHIE METASTATIQUES (Obs. 6, 14, 16, 17, 23, 28, 34, 45, 47, 66, 77)
Sur 11 malades (13,75 %) qui présentaient une adénopathie au premier examen, nous n'avons retrouvé que 2 fois une preuve histologique de leur envahissement (Obs. 45 et 77). Il s'agissait dans les 2 cas d'une tumeur primitive achromique siégeant au niveau du pied et de découverte tardive. Après intervention sur la lésion primitive et dans un délai variant de quelques mois à 3 ans sont apparues des adénopathies métastatiques palpables lors d'un examen de contrôle parfois même visible à travers la peau (Obs. 17) et dont l'envahissement a été reconnu après curage ganglionnaire. La lymphographie peut préciser l'atteinte néoplasique de l'adénopathie satellite du mélanome malin et renseigner sur l'envahissement éventuel du relai ganglionnaire. Après injection de produits opaques aux RX, des clichés sont pris au cours de celle-ci et immédiatement après les clichés tardifs à la 24ème heure montrent mieux les anomalies ganglionnaires.

En cas d'envahissement néoplasique, il existe un défaut d'impreignation de la plage lipiodolée. Les images lacunaires obtenues sont uniques ou multiples de siège marginal ou sinusal donnant à l'adénopathie un aspect "mité". Le ganglion en général plus volumineux que normalement a un contour irrégulier ou franchement amputé et la circulation lymphatique sous-jacente est plus ou moins bloquée entraînant des signes de stase.

Les images obtenues sont difficiles à interpréter et l'on peut discuter : une adénopathie inflammatoire ou une dégénérescence ganglionnaire scléro-lipomateuse qui donnent souvent des images douteuses.

La lymphographie est une technique ne présentant pas de dangers, cependant, DESMONS et RAMIOUL (49) ont publié un cas d'essaimage péri-lymphatique après son utilisation. GLICENSTEIN (75) observe dans un cas l'apparition de métastases cutanées quelques semaines après une lymphographie : "il s'agissait de tumeurs migratrices siégeant sur le trajet des lymphatiques superficiels". Si cette méthode donne d'excellents résultats presque toujours cependant elle ne fait que confirmer l'impression clinique et son emploi reste limité aux membres.

B - Les METASTASES CUTANÉES (Obs. 6, 7, 15, 23, 40, 45, 62, 68)
Sont d'un grand polymorphisme clinique et tous les intermédiaires sont possibles entre micro et macro nodules de siège dermo-épidermique ou dermo-hypodermique (Obs. 40).

.../...

PETERSEN et BODENHAM (144) répartissent les métastases cutanées en trois groupes :

- les métastases au voisinage de la lésion primitive et à moins de 15 cm de celle-ci (Obs. 6, 15, 23, 40, 62, 68)
- les métastases à distance siégeant à plus de 15 cm de la tumeur initiale,
- les métastases régionales multiples non systématisées (Obs. 7 et 45).

C - Les METASTASES VISCERALES

En dehors des métastases cutanées, BLACHE et AUBERT (11) retiennent deux groupes de localisations préférentielles. Un premier groupe avec les métastases pulmonaires, hépatiques et à un degré moindre surrénaliennes ; un second groupe où la fréquence d'envahissement est de 42 % qui comprend : les métastases osseuses, myocardiques, cérébrales et rénales ; plus rares sont les métastases thyroïdiennes, spléniques, intestinales et pancréatiques. Les autres localisations sont ou très rares ou exceptionnelles.

1° - Les métastases pulmonaires (Obs. 17, 23, 34, 77)

sont le plus souvent découvertes à l'occasion d'un examen radiographie standard car les signes cliniques : fièvre et amaigrissement sont peu évocateurs ; à côté de la métastase unique, on peut retrouver des localisations multiples réalisant des images classiques en "lacher de ballon" (Obs. 77).

Les métastases pleurales sont de mauvais pronostic et précèdent de quelques semaines le décès.

Chez tout malade opéré de mélanome malin, des clichés de contrôle devraient être pratiqués de façon périodique pendant 6 à 7 ans après l'exérèse de la lésion primitive.

2° - Les métastases hépatiques (Obs. 6, 23, 39)

Cette localisation viscérale se manifeste cliniquement par une asthénie, une anorexie très rarement par un ictère. Les fonctions hépatiques sont perturbées avec rétention de BSP et augmentation des phosphatases alcalines. A la laparoscopie ou à l'autopsie, on note que les formes localisées sont exceptionnelles ; les deux lobes en effet

sont parsemés d'innombrables nodules donnant au foie un aspect de truffe noire.

3° - Les métastases cérébrales

Les malades accusent des céphalées avec torpeur, nausée et vomissement témoignant d'une hypertension intra-crânienne ; presque toujours les métastases sont disséminées dans les deux hémisphères. Chaque signe et chaque symptôme dépend en fait de la localisation métastatique et de son évolution.

4° - Les métastases osseuses (Obs. 17, 39, 44, 67, 71, 77)

DAS GUPTA et BRASFIELD (40) estiment que 42 % des métastases osseuses sont vertébrales (Obs. 67), 31 % sont sterno-costales (Obs. 77), 7 % crâniennes. Comme pour toute localisation osseuse, l'attention est attirée par une tumeur, une douleur ou une fracture spontanée.

L'atteinte est très souvent multiple et SPITALIER (160) note qu'à la radiographie "les images lytiques plutôt qu'ostéoplastiques semblent plus fréquentes".

D - METASTASES GENERALISEES

L'évolution se poursuivant, toutes les parties du corps peuvent être atteintes dans des délais variables et le décès survient quelques temps après.

: : :
: OBSERVATIONS :
: : :

OBSERVATION n° 17 : Mlle A..., âgée de 17 ans,

a été adressée par son médecin le 17 Mars 1956 pour une tumeur noire de la joue droite comportant un petit nodule à sa partie inférieure. Cette lésion avait augmenté de volume sans traumatisme préalable apparent. Pas de ganglions perceptibles.

- Examen anatomo-pathologique : 65 108 (Professeur DUPERRAT)
J'ai examiné ce naevus de la joue avec la plus grande attention. Il s'agit d'un naevus mélanique verruqueux de type mixte c'est-à-dire à la fois pilaire et jonctionnel. Les thèques contiennent des cellules très polymorphes parfois volumineuses tantôt bourrées de mélanine tantôt achromiques. Je suis frappé par la présence de quelques monstruosité et par la présence surtout d'une importante bordure inflammatoire réactionnelle. Il semble donc que l'on doive porter le diagnostic de naevo-carcinome, toutefois, trois éléments pronostiques sont favorables : l'âge de la malade, le siège de la tumeur, la large extirpation de celle-ci.
- Evolution : cette jeune fille ne s'est pas présentée aux examens de contrôle. Nous l'avons revue en 1961, mariée et mère de trois enfants, porteuse d'un ganglion de la taille d'un oeuf de poule dans la région jugulo carotidienne. La peau tendue le fait paraître noirâtre et de fait après exérèse, l'examen histologique le montre bourré de métastases. Un an plus tard, cette jeune femme de 23 ans décède avec des métastases pulmonaires et osseuses.

OBSERVATION n° 18 : Mme B..., âgée de 41 ans,

consulte le 14 Décembre 1951 pour un naevo-carcinome du nez. Electrodissection.

- Evolution : bon état en 1967. Excellent état en Août 1973.

OBSERVATION n° 19 : M. B..., âgé de 59 ans,

consulte le 21 Janvier 1961 pour une tumeur du cou. Pas d'adénopathie. Exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 121 196 (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre une activité intense de la zone de jonction. Il y a des mélanoblastes énormes tantôt chargés de pigment, tantôt achromiques. Naevo-carcinome mélanique en évolution.
- Evolution : le malade décède accidentellement de noyade en Novembre 1961.

OBSERVATION n° 20 : M. B... Antoine, âgé de 78 ans,

adressé le 13 Mars 1959 par son gendre, le Docteur L..., pour une tumeur ulcérée de la tempe gauche dont l'aspect clinique est celui d'un naevo-carcinome ; en effet, la tumeur de 2 cm environ de diamètre est franchement noire. Le centre est érodé et le fond de la plaie noir. Il n'y a pas d'adénopathie. Electro-dissection large le 18 Juillet 1959.

- Examen anatomo-pathologique n° 98 462 (Professeur DUPERRAT)
On observe une tumeur mélanique ulcérée. La prolifération cellulaire est anarchique. Il existe tout autour un très gros infiltrat plasmocytaire, véritable réaction de défense. Naevo-carcinome temporal. L'extirpation passe bien au large.
- Evolution : revu trois ans plus tard, bon état.
Perdu de vue en 1973.

OBSERVATION n° 21 : Mme B... Emilienne, âgée de 74 ans,

consulte le 25 Août 1969 pour une mélanose de DUBREUILH de la joue droite assez étalée, au centre de laquelle on observe une tâche plus pigmentée. Il n'y a pas d'adénopathie. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 248 368 (Professeur DUPERRAT)
Les coupes de la pièce opératoire montrent un large mélanome malin à cellules fusiformes. Ce dernier apparaît très largement et profondément extirpé.
- Evolution : perdu de vue en 1973.

OBSERVATION n° 22 : M. B... Adolphe, âgé de 46 ans,

est adressé par son médecin traitant le 17 Mars 1962 pour une mélanose de DUBREUILH de l'épaule gauche dans le dos. Cette tâche est irritée depuis un an par des sacs de ciment que porte cet homme. La tâche pigmentaire aurait, aux dires de ce dernier, existé dès sa naissance. Actuellement, autour de la mélanose, on observe quelques petites tâches noires sans infiltration. Il existe une adénopathie axillaire.

- Examen anatomo-pathologique n° 136 425 (professeur DUPERRAT)
La coupe montre un aspect typique de mélanose de DUBREUILH avant évolué en naevo-carcinome. La zone de jonction est le siège de multiples mélanoblastes. Ces derniers présentent la plus grande activité. Il s'agit d'un naevo-carcinome sur mélanose de DUBREUILH.
- Evolution : curage ganglionnaire (Docteur RUDELLE) au début de Mai 1962. Examen histologique n° 138 104 (Professeur DUPERRAT).
L'examen de ce ganglion axillaire montre une réaction inflammatoire de nature lymphoïde. Le ganglion ne contient aucune cellule mélanique. Adénite inflammatoire bénigne. En Octobre 1962, il n'existe pas de récidence, ni de métastase mais un léger oedème au niveau de la cicatrice. En février 1963, le malade est revu, il nous apprend qu'en Octobre 1962 et en Janvier 1963, deux noyaux métastatiques ont été enlevés par le chirurgien. Il présente un placard métastatique axillaire antérieur et à l'extrémité inférieure de la cicatrice. Puis, il est hospitalisé pour métastases généralisées. Il décède en Avril 1963.

.../...

OBSERVATION n° 23 : Mme B... Anne-Marie, âgée de 70 ans,

est adressée le 24 Mai 1967 pour un mélanome malin de la paroi abdominale à droite apparu progressivement sur une mélanose de DUBREUILH. Pas d'adénopathie perceptible au premier examen.

- Examen anatomo-pathologique n° 212 268 (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre en effet un aspect de mélanose de DUBREUILH. Celle-ci est transformée en épaisseur. La zone de jonction apparaît très active. Large extirpation d'une mélanose de DUBREUILH transformée en mélanome malin.
- Evolution : Dès le 24 Août, apparition à proximité de la cicatrice d'un petit nodule enlevé le lendemain au bistouri électrique. Examen histologique n° 216 145 (Professeur DUPERRAT). Plusieurs coupes ont été faites dans le petit nodule. On observe d'une part un transfert de pigment mélanique ; d'autre part, une réaction lymphocitaire compacte. Chose curieuse, tout cela se passe autour d'un filet nerveux, volumineux, lequel est certainement le nerf trophique du mélanome. Je n'ai pas réussi à trouver de mélanoblastes dans le nodule. Néanmoins, la seule façon d'expliquer un tel nodule profond est d'admettre qu'il s'agit d'une récidue le long du nerf trophique. 16 mois plus tard, le 28 Décembre 1968, métastase cutanée pré-hépatique, avec adénopathie axillaire droite. Divers incidents, bronchite, etc... empêchent Mme B... de voir le chirurgien aussitôt (Docteur RUDELLE). Exérèse le 12 Février 1969 ; examen histologique n° 239 869 et bis (Professeur DUPERRAT). La coupe du nodule sous-cutané montre une métastase massive du mélanome malin. Le nombre des mitoses est élevé. Les deux ganglions sont occupés par des métastases fusiformes du mélanome malin. Dès le 28 Décembre 1968, prise de 2 comprimés par jour de 500 mg d'Hydroxyurée, par cures de 10 jours, séparées de 10 jours d'arrêt ; 6 cures seront faites jusque mi-mai 1969. En Mars 1969, nouvelle métastase cutanée laissée en place. Affaiblissement progressif de l'état général, dyspnée, fièvre et métastases pulmonaires probables. Décès le 4 Juin 1969.

OBSERVATION n° 24 : Mme C... Octavie, âgée de 82ans,

est adressée le 10 Septembre 1970 par son médecin traitant pour un mélanome malin, apparu progressivement sur une mélanose de DUBREUILH de la joue gauche. Le mélanome a progressé depuis deux mois. Il n'y a pas d'adénopathie. Le 26 Septembre, exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 5 112 B (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre effectivement un naevo-carcinome développé sur une mélanose de DUBREUILH. Les cellules naeviques cuboïdes sont riches en pigment mélanique et présentent d'importantes monstruosité nucléaires ; elles dissocient l'épiderme. L'infiltrat inflammatoire demeure discret. L'exérèse passe bien au large en profondeur : naevo-carcinome malin développé sur une mélanose de DUBREUILH, largement enlevé.
- Evolution : La malade est en excellent état en Septembre 1973.

OBSERVATION n° 25 : Mme C... Eugénie, âgée de 69 ans,

est adressée le 19 Septembre 1968 par son médecin traitant pour une tumeur naevique de l'oreille droite qui a grossi depuis quelques mois et prend une teinte violacée. La malade, en effet, précise que la tumeur ne s'est pigmentée que depuis 15 jours et qu'elle saigne depuis 4 jours. Autour de cette tumeur, on observe une légère tâche pigmentée qui permet d'évoquer cliniquement le diagnostic de mélanome malin. Pas d'adénopathie perceptible.

- Examen anatomo-pathologique n° 233 196 (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre une tumeur compacte, constituée par des cellules fusiformes. Ces dernières proviennent de la zone de jonction. Il existe un foyer récent de thrombose. On est en présence d'un naevo-carcinome à cellules fusiformes. Cette tumeur présente la plus grande activité.
- Evolution : A la suite de cette histologie, nous procédons à l'amputation de la moitié du pavillon de l'oreille le 24 Octobre 1968 et demandons au chirurgien (Docteur GONTIER) un curage ganglionnaire jugulo-carotidien qui est pratiqué le 30 Novembre. L'examen histologique n° 234 343 (Professeur DUPERRAT) : lors du curage ganglionnaire, nous avons examiné avec soin tous les ganglions cervicaux. Ces derniers ne contiennent aucune métastase naevique. Le 23 Janvier 1969, la malade a été revue dans un bon état de santé. En Août 1973, elle a eu des contrôles radiographiques pulmonaires et vertébraux qui ont donné de bons résultats.

OBSERVATION n° 26 : M. C... Pierre, âgé de 26 ans,

consulte le 28 Avril 1973 pour un mélanome malin du mollet droit qui a progressivement grossi depuis deux ans à partir d'un naevus mélanique, sans traumatisme apparent. Pas d'adénopathie. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 45 282 B (Professeur DUPERRAT)
J'ai pratiqué des coupes en série dans la pièce opératoire.
Il s'agit d'un naevo-carcinome mélanique avec une activité nucléaire très importante. La zone de jonction fourmille de mitoses. La pénétration est de classe III. L'extirpation paraît très large dans tous les sens : naevo-carcinome mélanique classe III.
- Evolution : bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 27 : M. C... Bernard, âgé de 22 ans,

consulte le 1er Décembre 1962 pour une tumeur maligne située sur la plante du pied au niveau du pli de la première phalange du gros orteil gauche. Cette tumeur a un grand axe oblique en avant et en dehors, 2 cm sur 8 mm. Elle est noire, surelevée de quelques millimètre et aurait débuté un an plus tôt mais a grossi depuis avril 1962. Il y a quelques petits ganglions inguinaux bilatéraux, d'allure banale, mais l'un d'eux est plus gros.

- Examen anatomo-pathologique n° 145 878 (Professeur DUPERRAT)
Ce mélanome du pied paraît être un naevus en dôme. La zone de jonction est le siège d'une activité considérable. Les mélanoblastes sont tantôt fusiformes, tantôt globuleux. La malignité est certaine et il y a déjà des fusées cellulaires au contact du tissu graisseux. Il s'agit d'un naevo-carcinome du pied.

- Evolution : le 7 Janvier 1963, curage ganglionnaire (Docteur RUDELLE) dont l'examen anatomo-pathologique n° 146 820 (Professeur DUPERRAT) a montré qu'il n'y avait pas de métastase. L'examen histologique montre un remaniement inflammatoire chronique important avec hyperplasie réticulaire. On ne retrouve pas de métastase : remaniement inflammatoire sans signe tumoral. Revu en 1966, ce malade était en bonne santé. ainsi qu'en 1973.

OBSERVATION n° 28 : Mme D... Juliette, âgée de 77 ans,

consulte le 29 Janvier 1965 sur le conseil de son médecin traitant et présente une tâche rouge infiltrée et un peu pigmentée de la joue gauche. Blessée, il y a six mois, cette tâche a grossi depuis trois mois. Il n'y a pas d'adénopathie. Le diagnostic de mélanome malin est évoqué sans que l'on puisse éliminer un épithélioma basocellulaire tatoué.

- Examen anatomo-pathologique n° 1 417 A (Professeur SMADJA)
La tumeur présentée au Laboratoire est constituée, sous un épiderme ulcéré, en partie par des cellules fusiformes à noyau irrégulier nucléolé, riche en mitoses. Par place, il existe de nombreuses mottes pigmentaires. Naevus-carcinome sarcomatoïde. La resection passe largement au-delà des limites de la tumeur.
- Evolution : Revue le 29 Février 1965, la plaie est cicatrisée et on sent un petit ganglion. Hospitalisation pour curage ganglionnaire. Revue en Novembre 1966. Décédée en Octobre 1969 sans que nous en connaissions la raison.

OBSERVATION n° 29 : Mme D... Marie, âgée de 69 ans,

Le 20 Mai 1953, Mme D... consulte pour un naevus-carcinome pré-auriculaire gauche d'apparition récente ainsi que pour une petite lésion du cou, qui a l'aspect d'un kératome. Il existe 2 petits ganglions cervicaux que l'examen histologique ne révélera pas de métastases.

- Examen anatomo-pathologique n° 41 425 (Professeur DUPERRAT)
La coupe de la tumeur de la joue montre une tumeur naevique en voie d'accroissement et de multiplication. Il existe en effet une dissémination à la fois en surface et en profondeur. Le pigment mélanique est abondant : naevus-carcinome mélanique. La biopsie du cou montre que le kératome est en réalité une tumeur complexe constituée par un naevus complexe en voie de transformation maligne naevus mixte devenant un naevus-carcinome.
- Evolution : Examen histologique des ganglions (Inst. G. ROUSSY) . Dans les ganglions cervicaux, on remarque la présence d'un ganglion présentant des signes d'inflammation subaigüe-chronique. Pas de signes histologiques de métastases à ce niveau. Dans le nodule rétro-auriculaire, on remarque la présence d'un ganglion qui a subi le plus souvent une régression scléreuse. Il existe quelques rares centres germinatifs. A signaler, en outre, un état hémorragie. Pas de signes histologiques de métastases à ce niveau. La malade est suivie pendant deux ans. A l'âge de 75 ans, soit 4 ans et demi. Après, Mme D... présente une lésion du visage difficile à diagnostiquer cliniquement, elle est rouge, on suspecte un épithélioma spino-cellulaire ou une récurrence de naevus-carcinome. Pas d'adénopathie. Examen anatomo-pathologique n° 147 481 (Professeur DUPERRAT) : dans la tumeur cutanée, les mélanoblastes présentent la plus grande activité alors qu'ils sont presque dépourvus de pigment. Les noyaux sont souvent monstrueux ou mitotiques. Récurrence de naevus-carcinome achromique. Perdue de vue en 1973.

OBSERVATION n° 30 : M. D... Albert, âgé de 52 ans,

consulte le 30 Décembre 1969 pour une lésion mélanique de la nuque.

- Examen anatomo-pathologique n° 253 519 (Professeur DUPERRAT)
Tumeur de la nuque : l'examen de la pièce opératoire ne laisse aucun doute. Il s'agit d'un mélanoblastome malin, avec de petites propagations en plusieurs points de la surface. La tranche de section passe bien en profondeur : mélanome malin.
- Evolution : Bon état en 1971.

OBSERVATION n° 31 : Mme D... Danièle, âgée de 23 ans,

consulte le 16 Juin 1973 pour un mélanome malin ulcéré au niveau du quart inférieur de la jambe droite. Cette jeune mère de trois enfants avait à cet endroit un naevus qui fut arraché il y a quelques mois par sa petite fille. Très rapidement, s'est développé le mélanome malin actuellement ulcéré. Il y a des ganglions augmentés de volume et sensibles. Exérèse le jour même au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 47 287 B (Professeur DUPERRAT)
Plusieurs coupes sont faites dans la pièce opératoire. La tumeur ulcérée est constituée par des thèques mélaniques, possédant un pigment abondant. Les cellules sont de type polymorphe avec une activité nucléaire intense. La tumeur envahit le derme superficiel et le derme moyen. On peut la considérer de classe III, ou même de classe IV. L'extirpation passe bien en profondeur ainsi qu'en largeur. Il s'agit d'un naevo-carcinome mélanique polymorphe d'une grande activité nucléaire.
- Evolution : En Août 1973, l'adénopathie a regressé de façon considérable. Surveillance actuellement en cours.

OBSERVATION n° 32 : Mme D... Emilienne, âgée de 69 ans,

adressée le 14 Avril 1970 pour une mélanose de DUBREUILH de la joue droite paraissant dégénérée en mélanome malin, sans traumatisme. Pas d'adénopathie perceptible. Le 15 Avril, électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 12 710 S (Professeur SMADJA)
L'examen histologique confirme tout à fait votre diagnostic de mélanoblastome malin développé sur une mélanose de DUBREUILH. Il s'agit, en effet, d'une prolifération de cellules naeviques très irrégulières assez fortement pigmentées ayant ulcéré l'épiderme de surface.
- Evolution : surveillance régulière. En Mai 1971, apparition d'un petit ganglion sous-maxillaire droit mais il y a une pharyngite. Les mois suivants, disparition spontanée du ganglion. Bon état sans métastase en Août 1973.

OBSERVATION n° 33 : Mme D... Pierrette, âgée de 87 ans,

consulte le 17 Novembre 1955 pour un naevo-carcinome de la joue gauche, près de la commissure labiale. Par ailleurs, sur le visage, mélanose de DUBREUILH. Pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 61 998 (Professeur DUPERRAT)
La tumeur est constituée par des thèques provenant de la zone de jonction. Ces thèques sont monstrueuses, faites de cellules énormes, affectant les formes les plus variables. La pauvreté en pigment est assez remarquable. Il s'agit d'un naevo-carcinome achromique.

- Evolution : cicatrisation normale. En Avril 1961, extension de la mélanose de DUBREUILH qui est enlevée au bistouri électrique. La malade est décédée quelques années plus tard d'une maladie intercurrente.

OBSERVATION n°34 : Mme D... Marcelle, 38 ans,

Cette jeune mère de six enfants, dont le dernier accouchement remonte à huit mois, se plaignait depuis six mois de prurit au niveau d'un naevus pigmentaire du dos qui avait grossi pendant la dernière grossesse. Un mois avant sa première consultation du 5 Décembre 1968, son médecin traitant avait excisé ce naevus au galvanocautère. Il nous adresse cette malade en raison d'une adénopathie axillaire droite importante et de l'apparition de trois nodules noirs, l'un au-dessus et les deux autres au-dessous de la cicatrice. Le 7 Décembre électro-dissection large enlevant la cicatrice et les nodules.

- Examen anatomo-pathologique n° 237 040 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT)
Cicatrice dorsale : la pièce opératoire est centrée par un bourgeon exophytique en chou-fleur, rempli de mélanoblastes fortement pigmentés de type globo-cellulaire. La prolifération ne dépasse pas en profondeur les niveaux de la peau saine avoisinante : naevo-carcinome de type exophytique superficiel, largement extirpé.
- Evolution : le 17 Décembre 1968, curage du creux axillaire (Docteur BERGERON). Examen histologique n° 237 463 (Professeur DUPERRAT) : Ganglion : la coupe montre une vaste métastase, de la tumeur mélanique. Les grandes cellules fusiformes contiennent un pigment très abondant : métastase ganglionnaire du mélanoblaste malin. Mise à l'hydroxyurée le 26 Décembre à raison de 2 comprimés par jour pendant 10 jours, arrêt de 10 jours, et reprise ainsi de suite. Apparition le 4 Février 1969 de métastases cutanées du sein gauche et de la paroi abdominale en même temps que s'est installé un état fébrile qui cède à la corticothérapie générale. Très rapidement, envahissement pulmonaire, généralisation et décès le 22 Mars 1969.

OBSERVATION n° 35 : Mme F... Marcelle, âgée de 59 ans.

est adressée par son médecin le 13 Janvier 1968 pour un mélanome malin du pouce gauche. L'ongle a disparu : il existe à la partie externe un nodule noir et la partie interne de l'ongle est soit noir soit rouge. Toute la zone péri-inguéale est violacée et mélanique. La malade est confiée au chirurgien.

- Evolution : Décédée en Juin 1973 de métastases pulmonaires.

OBSERVATION n° 36 : M. F... Ernest, âgé de 89 ans,

adressé le 21 Décembre 1965 par le médecin de l'hospice d'Albert pour un épithélioma spino-cellulaire du pavillon de l'oreille droite et pour une tâche pigmentée de la joue droite (mélanose de DUBREUILH) comportant un nodule noirâtre évoquant un naevo-carcinome. Il n'y a pas d'adénopathie. Le 29 Décembre, amputation du pavillon de l'oreille droite. Le 19 Janvier 1966, exérèse de la mélanose de DUBREUILH et du nodule.

- Examen anatomo-pathologique n° 1 937 (Professeur SMADJA)
Il existe en effet un petit nodule fait de cellules naeviques fusiformes, pigmentées évoquant malgré l'absence de monstruosité un naevo-carcinome.
- Evolution : Hospitalisé de nouveau en Avril 1966 pour eczéma. Décédé le 2 Juin 1966 d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION n° 37 : Mme F... Germaine, âgée de 41 ans,

a subi le 18 Janvier 1964, par le Docteur V..., l'exérèse au bistouri électrique d'un mélanome malin, survenu après blessure d'un naevus du mollet.

- Examen histologique n° 160 722 (Professeur DUPERRAT)

Les coupes confirment entièrement le diagnostic de mélanome malin. Il s'agit d'une variété à cellules fusiformes. Les mitoses ne sont pas très nombreuses, mais ce détail n'a pas une grande valeur. La pièce opératoire est large, généreuse. On peut constater sur la pièce l'absence d'embolies lymphatiques. Mélanome malin à cellules fusiformes.

- Evolution : En Mai 1967, elle consulte un phlébologue parce qu'après être tombée sur une bordure de trottoir, elle a constaté un nodule entouré de trois autres petits. Exérèse par ce confrère.

Examen histologique n° 18 201 (Professeur SMADJA) : le prélèvement de la peau remis au Laboratoire est constitué, au-dessous d'un épiderme en partie ulcéré par une prolifération de cellules volumineuses, tantôt polyédrique, tantôt fusiforme, à noyaux irréguliers et nucléolé. Entre ces cellules et dans leur cytoplasme, on trouve des mottes de pigment noir en grande quantité. Mélanoblastome malin. En décembre 1967, deux récidives surviennent, l'une au-dessus et l'autre au-dessous de la cicatrice. Exérèse au bistouri électrique. Examen histologique n° 221 386 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT) volumineux lobules ovalaires occupant le derme moyen, de type globocellulaire et riches en pigment. De petits ilots semblables sont visibles en périphérie. On observe même quelques cellules pigmentaires, en coulée péri-vasculaire et péri-nerveuse à la jonction dermo-hypodermique. Métastase de naevo-carcinome.

En février 1968, une nouvelle métastase au voisinage de la cicatrice est enlevée au C.H.U. sans histologie.

En mars 1969, métastases autour de la cicatrice.

Le 20 Mars, exérèse au bistouri électrique alors que la plaie opératoire n'est pas cicatrisée, apparition le 28 Avril 1969 d'un nodule métastatique en avant de la cicatrice. Examen histologique N° 214 955 du 26 Mars 1969 (Professeur DUPERRAT) : nouvelle biopsie = la coupe montre un nodule mélanique constitué par des cellules fusiformes.

Ces dernières sont tantôt riches en pigment, tantôt achromiques. Le centre d'un nodule apparaît totalement nécrotique. Métastase du mélanome à cellules fusiformes. Il convient de souligner la tendance spontanément nécrotique. Malgré l'absence d'adénopathie, en raison des incessantes récidives locales, malgré des larges exérèses, on envisage une amputation. Mais auparavant, Mme F... est adressée, pour avis au Professeur DUPERRAT qui conseille de prescrire de l'Hydroxyurée, 2 comprimés de 500 mg par jour par cures de 10 jours avec des arrêts de 10 jours. Ce traitement est mis en oeuvre dès le 28 Mars 1969. Malgré cela, apparition en Avril 1969 d'un nouveau nodule enlevé au bistouri électrique le 25 Juillet 1969. Examen histologique n° 247 503 (Professeur DUPERRAT, Docteur PACOT) les nodules métastatiques sont situés en plein derme profond. Ils sont de type fusiforme, nécrosés en leur centre. Certains sont riches en pigment. Métastase de naevo-carcinome. En juin 1969, on essaie une autre posologie. Le 4 Septembre 1969, apparition au milieu des cicatrices d'une petite tâche mélanique qui disparaît spontanément et n'existait plus en novembre 1969. L'hydroxyurée est prise jusqu'en Juillet 1970.

La malade est bien en Août 1973.

.../...

OBSERVATION n° 38 : Mme G... Marie-Louise, âgée de 64 ans,

Cette personne est adressée le 25 Mai 1970 par son médecin traitant parce que depuis deux ans sur une mélanose de DUBREUILH de la joue droite est apparue une tâche noire plus foncée infiltrée ; grossièrement carrée de quatre à cinq centimètres de côté dont le centre est resté clair. Il s'agit cliniquement d'un mélanome malin. Pas d'adénopathie. Le 3 Juin, exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique n° 572 B (Professeur DUPERRAT)
Les coupes de la pièce opératoire montrent un placard de mélanose de DUBREUILH. La zone de jonction contient un pigment mélanique abondant. Il existe en deux points une activité désordonnée avec un début d'envahissement du derme. Mais la tranche de section passe loin en profondeur : début d'évolution maligne de la mélanose de DUBREUILH.
- Evolution : Bon état en 1973.

OBSERVATION n° 39 : M. G... Maurice, âgé de 52 ans,

adressé le 27 Septembre 1965 pour une tumeur du dos qui a l'aspect d'un gros naevus pigmentaire fort suspect de dégénérescence, le naevus a été irrité il y a deux ans par une ventouse mise à cheval sur lui. Il y a quelques semaines, par l'herbe d'une pelouse. Pas d'adénopathie perceptible. Le même jour, électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 185 897 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO) : le derme superficiel est occupé par une prolifération de cellules naeviques polymorphes fortement pigmentées. La lésion est ulcérée en surface et il existe une forte réaction inflammatoire. On trouve des cellules monstrueuses. Il s'agit déjà d'un naevo-carcinome dont l'exérèse a été totale.
- Evolution : revu en bon état le 5 Février 1966. Serait décédé de métastases hépatiques et osseuses à l'hôpital. Décédé de métastases multiples en 1967.

OBSERVATION n° 40 : M. H... Claude, âgé de 19 ans,

examiné le 18 Avril 1959 pour un naevus pigmentaire du mollet gauche qui est ovalaire à grand axe vertical, 1 cm et demi de diamètre vertical et 1 cm de diamètre horizontal. Ce naevus n'a pas été traumatisé. Mais le pôle inférieur n'est pas net et on a l'impression que le naevus fuse en bas et en dehors. Pas de ganglions.

- Examen anatomo-pathologique n° 100 169 (Professeur DUPERRAT)
Pour ce naevus de la jambe, il s'agit d'un naevus mélanique très compact et très volumineux. Le pigment se dispose de la façon la plus capricieuse. Les cellules présentent des inégalités protoplasmiques et nucléaires et je trouve indiscutablement plusieurs mitoses. Mélanome en activité. Il paraît prudent d'effectuer le curage inguinal.
- Evolution : Curage ganglionnaire le 11 Juin 1959. Examen histologique des pièces opératoires n° 101 284-5 (Professeur DUPERRAT). J'ai examiné ensuite tous les ganglions avec le plus grand soin. Il existe une réaction inflammatoire, discrète avec oedème des sinus mais il n'y a aucune métastase des cellules naeviques. Les ganglions sont indemnes de métastases. Revu en 1962 en bonne santé. Excellent état en 1973.

OBSERVATION n° 41 : M. H... Charles, âgé de 45 ans,

adressé le 27 Février 1969 par son médecin traitant pour une tumeur mélanique située un peu sous la commissure gauche des lèvres. Un naevus pigmentaire a toujours existé là. Il y a trois à quatre ans, il prit de l'extension et serait resté stationnaire depuis. Cliniquement il s'agit d'une tumeur pigmentée de 1 cm 1/2 de diamètre qui a l'aspect d'un mélanome malin. Il n'y a pas d'adénopathie. Le même jour électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 240 758 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT) : de volumineuses thèques naeviques occupent la zone jonctionnelle. Elles sont riches en pigment, d'aspect actif. Elles commencent à infiltrer le derme moyen, autour des annexes. Un infiltrat inflammatoire de type nodulaire circonscrit la lésion. Il s'agit d'un naevo-carcinome. Les limites de l'exérèse sont saines.
- Evolution : En bonne santé en Août 1973.

OBSERVATION n° 42 : Mme H... Louise, âgée de 74 ans,

adressée le 31 Août 1967 par son médecin traitant pour une mélanose de DUBREUILH de la joue gauche datant de quelques années et sur laquelle est apparue deux mois plus tôt une tumeur qui était rouge et bourgeonnante et évoquait un épithélioma spino-cellulaire. Pas d'adénopathie. Le 21 Septembre, électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 217 236 (Professeur DUPERRAT)
J'ai examiné cette coupe avec le plus grand soin car elle réalise une complexité extraordinaire. La partie centrale est le siège de plusieurs kystes épidermiques. Elle présente aussi une prolifération papillomateuse pseudonéoplasique. Enfin, elle est le siège d'un naevo-carcinome de la zone de jonction. Tantôt les plages sont pigmentées, tantôt les plages sont achromiques. Tous ces faits sont classiques, mais il est rare de les rencontrer aussi éloquents : mélanose de DUBREUILH dégénérée en naevo-carcinome.
- Evolution : revue le 25 Mars 1972 en bon état, ainsi qu'en Août 1973.

OBSERVATION n° 43 : Mme J... Ghislaine, âgée de 47 ans,

adressée le 25 Janvier 1972 par son médecin traitant pour un naevus pigmentaire du mollet qui en plusieurs années et sans irritation préalable a grossi progressivement. Pas d'adénopathie. Exérèse le même jour au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologie n° 25 899 B (Professeur DUPERRAT)
J'ai fait des coupes en série dans ce mélanome de la jambe. Il existe une activité considérable de la zone de jonction. Les thèques sont à la fois riches en mélanine et largement ébranlées. Les mélanoblastes infiltrèrent à la fois l'épiderme en surface et le derme en profondeur. La tranche de section passe dans l'hypoderme sain : naevo-carcinome mélanique en activité.
- Evolution : Bon état en Août 1973.

OBSERVATION N° 44 : Mme J... Zoé, âgée de 79 ans,

adressée le 23 Août 1965 par son médecin traitant pour une tache pigmentée vulvaire à droite. Le diagnostic clinique hésitait entre épithélioma et mélanome. Quelques ganglions inguinaux d'aspect banal. Le 6 Septembre 1965, électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 185 071 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO) : l'épiderme est hyperplasique et les bourgeons interpapillaires sont allongés. Ils sont remplis de cellules naeviques. On trouve des cellules dystrophiques avec des mitoses. Le derme est fortement inflammatoire. L'exérèse semble avoir été complète : aspect en faveur d'une mélanose de DUBREUILH en voie de transformation naevo-carcinomateuse à cellules fusiformes.
- Evolution : Métastases osseuses. Décédée le 28 Juillet 1968.

OBSERVATION n° 45 : Mme L... Flora, âgée de 66 ans,

est adressé le 22 Septembre 1960 par son médecin traitant pour une tumeur de la plante du pied droit. L'aspect est celui d'un botryomycome dont la base est entourée d'une auréole noire signant le diagnostic de naevo-carcinome. Cette tumeur est apparue 5 mois plus tôt et a été traitée par divers désinfectants. Il y a deux ganglions inguinaux nets.

- Examen anatomo-pathologique n° 116 873 (Professeur DUPERRAT). Ce mélanome plantaire présente la plus grande activité. Les cellules ont une taille élevée et elles forment des masses compactes qui infiltrant profondément le tissu dermique et même le tissu graisseux de l'hypoderme. Je trouve en un point, une embolie lymphatique. Le pronostic de ce mélanome malin plantaire paraît réservé.
- Evolution : En novembre, un curage ganglionnaire est pratiqué, examen histologique (Laboratoire de Biologie Médicale d'AMIENS). Le ganglion inguinal est le siège d'un envahissement massif par un épithélioma totalement anaplasique et sans aucune ébauche de différenciation. Tous les sinus sont comblés, la coque conjonctive est envahie et il ne subsiste pratiquement rien des éléments lymphoïdes proprement dits. On peut envisager soit une tumeur d'origine malpighienne soit même un naevo-carcinome cutané malgré l'absence de mottes pigmentaires. Envahissement massif de ganglions par métastase. Le 4 Mars 1961, métastases cutanées du dos du pied qui sont enlevées au bistouri électrique sans examen histologique. Le 17 Août 1961, la malade présente un membre inférieur droit extrêmement oedématisé et qui est le siège de centaines de nodules métastatiques. La malade décède en Décembre 1961.

OBSERVATION n° 46 : Mme L... Georgette, âgée de 75 ans,

consulte le 31 Août 1971 pour un mélanome malin de la région sus-malléolaire externe droite, de 4 cm de haut et 2 cm de large, avec un nodule à la partie inféro-postérieure de la tumeur. Le début du naevus remonterait à 20 ans, l'extension de ce naevus à 4 ou 5 ans. Electro-dissection le 2 Septembre 1971

- Examen anatomo-pathologique n° 17 544 S (Professeur SMADJA) Les prélèvements examinés au Laboratoire portent sur une prolifération de très volumineuses cellules à cytoplasme clair à noyaux monstrueux, très fortement pigmentées. Ces cellules sont disposées en thèques entre l'épithélium malpighien qu'elles envahissent et l'hypoderme.

L'épithélium malpighien est complètement ulcéré et il existe une importante réaction inflammatoire. Le diagnostic qu'il faut porter est donc bien celui de mélanome malin.

- Evolution : suivie régulièrement jusqu'en Août 1973.

OBSERVATION n° 47 : Mme L... Henriette, âgée de 84 ans,

adressée par son médecin traitant le 9 Octobre 1970 pour un mélanome malin sur une mélanose de DUBREUILH de la région temporale gauche. De temps en temps, cette tumeur saigne, car la malade l'accroche en s'habillant. Depuis longtemps le médecin avait conseillé à cette malade l'intervention. Quand elle s'est décidée à consulter, la tumeur noire est épaisse et a 3 cm de diamètre. Il n'y a pas d'adénopathie. Le même jour électro-dissection de la tumeur au large mais la tâche de mélanose de DUBREUILH devait être enlevée dans un second temps. Mme L... ne s'est plus représentée.

- Examen anatomo-pathologique n° 5 786 B (Professeur DUPERRAT)
La pièce concerne un mélanome malin développé sur une mélanose de DUBREUILH. Les cellules fusiformes sont énormes. Il existe une activité nucléaire importante : il s'agit d'un mélanoblastome malin à cellules fusiformes.
- Evolution : perdue de vue en 1973.

OBSERVATION n° 48 : Mme L... Léa, âgée de 64 ans,

adressée le 30 Janvier 1969 par son médecin traitant pour un placard pigmenté du dos, superficiel devenu prurigineux depuis 8 à 10 semaines. Le diagnostic clinique hésite entre une mélanose de DUBREUILH et un mélanome malin autour d'un naevus pigmentaire. Le même jour électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 239 375 (Professeur DUPERRAT)
~~On observe des lésions très complexes.~~ D'une part un large naevus, d'autre part, un infiltrat lymphocytaire continu. Enfin, un pigment mélanique abondant et grossier. L'activité de la zone de jonction est grande. Il s'agit d'une plaque de mélanose de DUBREUILH, évoluant en mélanome malin avec grande activité de la zone de fonction.
- Evolution : revue le 11 Décembre 1969, sans adénopathie ni métastase. Bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 49 : Mme L... ELLA, âgée de 64 ans,

est adressée par son médecin traitant le 29 Septembre 1969, parce que, sur une mélanose de DUBREUILH de la paupière inférieure ayant débuté environ 12 ans auparavant, est apparu il y a 6 mois environ un nodule qui a actuellement plus d'un centimètre de diamètre. Il s'agit d'un mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH. Il n'y a pas d'adénopathie. Le 13 Octobre, électro-dissection jusqu'au rebord de la paupière, de la mélanose et de la tumeur.

- Examen anatomo-pathologique n° 250 244 (Professeur DUPERRAT)
La coupe montre un aspect typique de mélanose de DUBREUILH. La partie centrale présente une activité extrême. Elle évolue en mélanome malin à grandes cellules fusiformes. La tranche de section passe bien à distance dans le peaucier intact : mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH.

- Evolution : Revue le 12 Octobre 1970, il existe une bride de la paupière inférieure, causée par la rétraction de la cicatrice. Mme L... refuse d'être confiée à un chirurgien plasticien, un essai d'élargissement de la cicatrice est pratiqué. Bonne santé en Août 1973.

OBSERVATION n° 50 : Mme L... Denise, âgée de 57 ans,

consulte le 30 Novembre 1961 pour un nodule situé devant l'articulation sterno-claviculaire droite. Ce nodule existerait depuis au moins 15 ans, mais depuis la ménopause il y a 4 ans, il a augmenté de volume. Depuis quelques mois, il suinte et est blessé assez souvent depuis qu'il a grossi. Actuellement, il a quelques millimètres de diamètre. Pas d'adénopathie perceptible. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 132 385 (Professeur DUPERRAT)
Région présternale : la coupe confirme le diagnostic d'une façon absolue. La tumeur est faite de mélanoblastes énormes. Ces derniers présentent une activité anarchique tout en fabriquant un pigment très abondant : naevo-carcinome mélanique de la région présternale.
- Evolution : Bon état en 1973.

OBSERVATION n° 51 : M. L... Georges, âgé de 51 ans,

Le 18 Mars 1972, consulte pour un naevo-carcinome du talon gauche dont le début remonte à 1 an. Le 16 Mars, électro-dissection.

- Evolution : Bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 52 : M. L... François, âgé de 63 ans,

adressé le 6 Septembre 1952 par un médecin pour une suspicion de mélanome malin de la plante du pied. A l'examen, la lésion à l'aspect d'un botriomycome sous un durillon infecté et suppuré sans tâche mélanique. Pas d'adénopathie. En attendant une électro-dissection, un nitratage est pratiqué. 9 jours plus tard, le bourgeon est très affaissé. De fait, il n'est pas enlevé au bistouri électrique mais nitraté de nouveau. De même, 8 jours plus tard, la cicatrisation était presque obtenue. Le 1er Avril, le médecin traitant adresse ce malade demandant une biopsie car une récurrence du bourgeon charnu s'est produite. Pas d'adénopathie. Le même jour, exérèse large au bistouri électrique sous anesthésie locale. Pas de curage ganglionnaire.

- Examen anatomo-pathologique n° 40 002 (Professeur DUPERRAT)
Sous un épiderme hyperacanthosique et hyperkératosique qui en certains points disparaît pour faire place à de petites exulcérations, le derme est profondément envahi par de multiples formations cellulaires, tantôt disposées en thèques, tantôt de formes extrêmement irrégulières. Ces formations sont constituées par des éléments dont la nature naevique est indiscutable : de plus un très grand nombre de ces éléments renferment une fine poussière de pigment mélanique. Ce pigment se retrouve dans un grand nombre de cellules histiocytaïres qui parcellent le stroma. Les caractères cytologiques souvent très anormaux des éléments naeviques et le caractère profondément infiltrant du processus tumoral conduit à poser le diagnostic de mélanome malin.
- Evolution : Le malade ne présenta pas de récurrence, en 1961 il fut opéré d'un épithélioma spino-cellulaire de la lèvre inférieure. Décédé le 5 Mai 1969 d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION n° 53 : Mme L...

Cette personne présentait depuis 6 à 7 ans une tâche au niveau de l'éménence thénar gauche, puis cette tâche a suinté. Elle fut traitée en 1946 au bistouri électrique par un chirurgien ; 8 mois après la cicatrisation récidive sous la forme d'un petit nodule suintant qui est électro-coagulé par le chirurgien. Depuis un an, récidive d'un nodule rouge suintant entouré d'une tâche mélanique. Pas d'adénopathie perceptible. Electro-dissection sous anesthésie locale, 12 a de novocaïne à 5 %.

- Examen anatomo-pathologique n° 16 506 (Professeur DUPERRAT)
Cette tumeur est constituée par des petits boyaux de cellules fusiformes dans lesquelles je ne trouve ni ponts d'union ni globes cornés. Un tel aspect est tout à fait celui d'un naevo-carcinome achromique. Il s'accompagne d'un état angiomateux du chorion. Récidive de naevo-carcinome.
- Evolution : Le 20 Novembre 1949, curage ganglionnaire de l'aisselle gauche (clinique des Docteurs P..., O... et A... de DOUAI). Mais nous n'avons pas obtenu le résultat de l'examen histologique des ganglions qui n'étant pas perceptibles cliniquement n'étaient vraisemblablement pas métastatiques. La malade est suivie régulièrement jusqu'en Mai 1953 sans récidive. Elle décède en 1953 d'un épithélioma glandulaire du sein.

OBSERVATION n° 54 : Mme L... Mathilde, âgée de 43 ans,

est adressée par son médecin traitant le 24 Février 1961 pour une tumeur de la jambe droite. Cette tumeur de 10 mm de diamètre, surélevée, a approximativement la couleur de la peau. On croit observer au collet de cette tumeur légèrement pédiculée, une légère pigmentation qui fait suspecter un naevo-carcinome. Cette tumeur a débuté 8 mois plus tôt. Il n'y a pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 122 504 (Professeur DUPERRAT)
Lors de la biopsie de la jambe, la coupe confirme d'une façon absolue le diagnostic de naevo-carcinome. Les cellules sont volumineuses, fusiformes, tarodées d'un pigment mélanique abondant : naevo-carcinome cutané.
- Evolution : Un curage ganglionnaire est pratiqué le 25 Mars 1961 (Docteur BERGERON). L'examen histologique n° 123 645 (Professeur DUPERRAT) montre une hyperplasie réticulaire importante des ganglions. Ils sont congestifs et élargis. On n'y décèle cependant pas d'envahissement tumoral. Hyperplasie réticulaire sans métastase. Bon état en 1971. ainsi qu'en Septembre 1973.

OBSERVATION n° 55 : M. Le N... Joseph, âgé de 78 ans,

consulte le 5 Juillet 1969 à la demande de son médecin traitant pour une petite tumeur arrondie de la joue droite, apparue 2 ans et demi plus tôt, à la suite d'une plaie par rasoir. Il n'y a pas de notion de naevus pré-existant. Cette lésion a surtout grossi depuis trois mois. Elle est rouge, avec un centre qui paraît corné et évoque le diagnostic de kérato-ocanthome ou d'épithélioma spino-cellulaire. Pas d'adénopathie. Le même jour, exérèse large comme s'il s'était agit d'un épithélioma spino-cellulaire.

- Examen anatomo-pathologique n° 246 848 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT). Il s'agit d'une tumeur exophytique dont les berges épidermiques sont éversées et ulcérées. La structure cellulaire est de type naevique, à grandes cellules claires, de disposition périhéliomateuse. L'infiltration en profondeur ne dépasse pas le derme moyen : volumineux naevus devant être vraisemblablement considéré comme naevo-carcinome mais ne présentant pas de signes francs de haute malignité. L'exérèse est large et complète.
- Evolution : Bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 56 : Mme L... Violette,

consulte en Avril 1969 pour une tumeur mélanique ulcérée à la jambe droite.

- Examen anatomo-pathologique n° 243 176 (Professeur DUPERRAT) la prolifération ulcérée en surface est constituée d'éléments à la fois globuleux et fusiformes, elle atteint le derme profond. L'hypoderme paraît intact. L'exérèse est large en surface : naevo-carcinome dont l'exérèse paraît totale.
- Evolution : Va bien en 1971.

OBSERVATION n° 57 : M. L..., âgé de 50 ans,

Le 7 Août 1953, consulte pour une tumeur de la plante du pied de douze millimètres entourée d'une couronne noire de près d'un cm de largeur. Cette tumeur a débuté il y a un an et a l'aspect clinique d'un naevo-carcinome. Pas d'adénopathie. Le 10 Août 1953, électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 42 926 (Professeur DUPERRAT) Le fragment cutané observé montre une ulcération superficielle de l'épithélium avec une réaction inflammatoire très nette. Dans la profondeur, il existe de nombreuses thèques naeviques atteignant par endroits l'épithélium de revêtement. Il semble donc qu'il s'agisse d'un naevo-carcinome. Le prélèvement dépasse cependant de beaucoup la zone de la tumeur.
- Evolution : En 1962, bon état. Perdu de vue en 1973.

OBSERVATION n° 58 : Mme L... Suzanne, âgée de 80 ans,

est adressée le 16 Mai 1970 pour des nodules apparus sur une vaste mélanose de DUBREUILH de la joue gauche, l'un a 2 cm de diamètre, l'autre plus noir a quelques mm de diamètre. Il n'y a pas d'adénopathie. Dans les antécédents, exérèse des seins pour épithélioma glandulaire, l'un en 1941, l'autre en 1953.

- Examen anatomo-pathologique n° 253 764 (Professeur DUPERRAT) L'examen des nodules confirme la déviation maligne. Les grandes cellules mélanoblastiques sont fusiformes. Elles fourmillent de monstruosité. Nodules mélanoblastiques malins sur le placard de mélanose.
- Evolution : Le 4 Juillet 1970, une cure d'Hydroxyurée par série de 10 jours à 2 comprimés par jour de 500 mg est prescrite. Elle devrait être renouvelée 3 mois plus tard mais la malade ne s'est pas présentée à la visite. Perdue en 1973.

OBSERVATION n° 59 : Mme M... Anna, âgée de 78 ans,

est adressée le 19 Février 1965 par le service de clinique chirurgicale où elle avait été hospitalisée pour une tumeur de l'avant bras gauche, suspecte d'être un naevo-carcinome. Dans les antécédents, cancer du sein gauche en 1956 et vers le milieu de 1964, apparition sur la face externe du poignet gauche d'une petite tumeur noire légèrement saillante qui grossit et saigne facilement aux traumatisme même légers. A l'examen : tumeur noire nodulaire et globuleuse de la taille d'une noix, située à la face dorsale du poignet. Il ne semble pas y avoir de ganglions perceptibles cliniquement, ni épitrochléen, ni axillaire (mais il y eut un curage en 1956). Exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique du 24 Février 1965 (Professeur SMADJA)
Il s'agit effectivement d'un mélanoblastome malin, fortement pigmenté. Ulcération de surface. La résection passe largement au-delà des éléments néoplasiques.
- Evolution : Cicatrisation normale. Pas de récurrence ni de métastase, jusqu'au décès par hémiplegie le 26 Avril 1966.

OBSERVATION n° 60 : Mme M... Marie, âgée de 80 ans,

est adressée le 10 Juin 1970 par le médecin de l'hospice où habite cette malade parce que sur une ancienne tâche de mélanose de DUBREUILH de la joue gauche est apparue 2 à 3 mois plus tôt une tumeur mélanique bourgeonnante. Pas d'adénopathie. Electro-dissection le 17 Juin.

- Examen anatomo-pathologique n° 13 385 S (Professeur SMADJA)
L'examen histologique confirme tout à fait votre diagnostic de mélanose de DUBREUILH dégénérée. Nous trouvons en effet d'une part un aspect de naevus jonctionnel en nappe, d'autre part une formation nodulaire ulcérée, faite d'une prolifération de cellules fusiformes ou arrondies, à noyau irrégulier et monstrueux, chargées de pigments faisant porter le diagnostic de mélanoblastome malin.
- Evolution : Le 1er Février 1971, bon état. ainsi qu'en Septembre 1973.

OBSERVATION n° 61 : Mme M... Germaine, âgée de 54 ans,

est adressée par son médecin traitant le 7 Octobre 1965 pour un naevo-carcinome du dos. Cette personne présentait un naevus pigmentaire qui fut blessé par une baleine de corset. Actuellement, on observe un placard noir grossièrement carré à la partie inféro-interne duquel se trouve un bourgeon d'aspect pseudo-botryomycomique. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 186 345 (Professeur DUPERRAT)
La coupe confirme entièrement le diagnostic de mélanome malin possédant une structure angiomateuse. Les mélanoblastes sont tous monstrueux. Une telle tumeur est fort active : mélanome malin en évolution.
- Evolution : Revue en bon état le 5 Février 1966. Bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 62 : Mme M... Paule, âgée de 48 ans,

est adressée par son médecin traitant le 3 Octobre 1960 mais a attendu plusieurs mois pour consulter. Il y a un an, elle a irrité un naevus pigmentaire du mollet. A l'examen, elle présente un naevo-carcinome important du mollet gauche. Le nodule est surélevé, franchement noir, avec une zone énuclée violacée. Ce nodule a plusieurs centimètres de diamètre. Il n'y a pas d'adénopathie perceptible.

- Examen anatomo-pathologique n° 117 130 (Professeur DUPERRAT)
Tous les détails de cette coupe confirment la haute malignité de ce mélanome. L'activité cellulaire est désordonnée. L'hypoderme graisseux est le siège d'une invasion par cellules séparées. Le pronostic dépend de cette anarchie structurale. Je crois qu'il faut faire une très large extirpation régionale avec greffe, tout en pratiquant le curage ganglionnaire de l'aîne.
- Evolution : Une exérèse plus large est pratiquée sans anesthésie générale d'après le résultat de l'histologie, le 4 Novembre 1960, ainsi qu'un curage ganglionnaire inguinal. En Mai 1961, une énorme métastase du tiers supéro-interne de la cuisse gauche apparaît. Un traitement radiothérapique est entrepris le 23 Mai 1961. Après 6 séances, soit 1 500 rads, on note une diminution très appréciable de cette volumineuse tumeur qui a diminué de près de la moitié. Le reste de l'examen clinique est négatif et la radioscopie pulmonaire normale le 5 Juin 1961 (Docteur C...). Malheureusement, les mois suivants d'autres métastases surviennent et la malade décède en Novembre 1961.

OBSERVATION n° 63 : Mme M... Jocelyne, âgée de 37 ans,

est adressée par son médecin le 22 Mai 1973 pour une petite lésion du front qui a l'aspect d'un mélanome malin. En Février 1973, est apparu une tâche pigmentée sur le front et elle s'est peu à peu épaissie. Pas d'adénopathie. Electro-dissection le jour même.

- Examen anatomo-pathologique n° 46 222 B (Professeur DUPERRAT)
Le naevus mélanique est de type compound. D'emblée, on est frappé par l'activité intense de la zone de jonction, par la distribution inégale du pigment, par les fentes d'ébranlement dans la masse naevique et par la tendance à envahir l'épiderme de bas en haut. En observant les naevocytes, on est frappé par la taille considérable de plusieurs. Il n'y a pas de propagation lymphatique visible. L'exérèse est large : naevus compound dégénéré en naevo-carcinome. Large extirpation passant bien en tissu sain.
- Evolution : Bon état en Août 1973.

OBSERVATION n° 64 : M. O... Bernard, âgé de 46 ans,

est adressé le 23 Mars 1970 par son médecin traitant pour un mélanome malin de la face interne de la cuisse gauche. Depuis 10 ans, il présentait, dit-il, une tâche pigmentée à cet endroit. Elle fut blessée. Actuellement, on observe un nodule noir, entouré d'une plage mélanique. Le diagnostic de mélanome malin est net. Il n'y a pas d'adénopathie.

.../...

- Examen anatomo-pathologique n° 257 447 (Professeur DUPERRAT)
L'examen ne laisse aucun doute. Il s'agit d'un mélanome malin en évolution. Les mélanoblastes sont énormes. Il existe un début de destruction de l'épiderme : mélanome malin en pleine activité.
- Evolution : Le malade après l'intervention est mis à l'hydroxyurée par cures de 2 comprimés par jour pendant 10 jours avec intervalles de 10 jours. Revu le 7 Décembre 1970, on demande de prolonger la cure de 6 mois. Le malade a été revu en Août 1973, aucune récurrence n'est apparue.

OBSERVATION n° 65 : M. P... Emile, âgé de 74 ans,

consulte le 28 Juillet 1953 pour un naevo-carcinome de la paroi abdominale. Le jour même, électro-dissection.

- Evolution : Bon état en 1958. Décède en 1959 d'une maladie intercurrente.

OBSERVATION n° 66 : Mme P... Denise, âgée de 56 ans,

est adressée le 10 Janvier 1958 par son médecin traitant pour une petite tumeur rose violacée non suintante, sans tâche mélanique, de la face postérieure du poignet droit. Cette lésion pouvait évoquer un botryomycome. Elle s'était développée rapidement sans traumatisme. Le nodule était érodé en dedans. Cette malade n'avait pas connaissance d'un naevus pré-existant. Pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 84 412 (Professeur DUPERRAT)
La tumeur du poignet présente un naevo-carcinome mélanique en évolution.
- Evolution : Cette personne fut adressée par son médecin traitant au centre anti-cancéreux de LILLE. Aucune métastase ganglionnaire n'ayant été observée, elle fut renvoyée chez elle mais suivie longtemps par ce centre. Le 1er Juin 1965 : adénopathie volumineuse axillaire. Curage ganglionnaire le 18 Juin 1965. Seul le ganglion cliniquement métastatique était envahi (C.A.C. LILLE, Professeur DRIENNAIS). Radiothérapie post-opératoire = 3 000 rads en 3 semaines Perdue de vue en 1973.

OBSERVATION n° 67 : Mme P... Madeleine, âgée de 60 ans,

est adressée par son médecin traitant le 23 Janvier 1956 pour une tumeur apparue un mois plus tôt sous le sein gauche et dont le volume ne se modifie plus depuis 15 jours. Cette tumeur a 12 mm de diamètre, elle est rouge et suinte. Mais sur son bord gauche existent 2 petits nodules noirs, de 6 mm de diamètre, l'un dans le prolongement de l'autre, le plus interne se continuant par une légère tâche noirâtre au pôle supéro-externe de la tumeur. Le diagnostic de naevo-carcinome s'impose. Cette tumeur est survenue après blessure d'un naevus par une baleine de corset. Il n'y a pas d'adénopathie perceptible. Electro-dissection le 30 Janvier 1956 sous anesthésie locale, xylocaïne 2 % + adrénaline.

- Examen anatomo-pathologique n° 63 901 (Professeur DUPERRAT)
La coupe confirme le diagnostic de naevo-carcinome. La tumeur est ulcérée, les boyaux sont constitués par d'énormes cellules mélaniques présentant des différences de taille et de forme. Les tâches à distance sont d'autres naevi en évolution.

- Evolution : La malade est suivie régulièrement. Fin 1963, Mme P... consulte un rhumatologue pour douleurs dorso-lombaires. La radiographie montre que les vertèbres ont un aspect de métastase carcinomateuse bien qu'aucune adénopathie ni aucune autre métastase n'ait pu être décelée, on suppose, en l'absence de toute autre lésion néoplasique primitive, qu'il s'est agi d'une métastase du naevo-carcinome. La malade décède le 5 Mars 1964.

OBSERVATION n° 68 : M. P... Paul, âgé de 44 ans,

consulte le 29 Juillet 1955 pour un naevo-carcinome du mollet dont le diamètre total est de 1 cm 1/2, la partie centrale étant entourée d'une auréole noire de 5 mm de large. Quelques ganglions inguinaux de petit volume sont perçus.

- Examen anatomo-pathologique n° 59 433 (Professeur DUPERRAT)
Cette tumeur du mollet représente un de ces cas complexes qui sont une association de tumeur mélanique et d'épithélioma spino-cellulaire. En effet, je trouve d'une part un carcinome mélanique et d'autre part des globes cornés. Naevo-carcinome mélanique associé à un épithélioma kératinisant.
- Evolution : Le 6 Septembre 1955, exétèse des ganglions inguinaux que l'examen histologique montre indemne de métastases n° 59 919 (Professeur DUPERRAT). L'examen a porté sur tous les ganglions. Ceux-ci sont le siège d'une hyperplasie lymphoïde. Le centre est adipeux. Il n'existe aucune métastase. Adénite chronique hypertrophique en évolution adipeuse. Cette adénite est bénigne. Le 16 Décembre 1955, le malade présente lors de l'examen, des ganglions inguinaux qui paraissent adhérents. Un curage ganglionnaire complet est réalisé y compris un fragment d'artère et une poche kystique d'aspect hématique située à la partie supérieure de la cuisse. Les examens histologiques des pièces opératoires furent pratiqués n° 62 823 et 62 824 (Professeur DUPERRAT). Pour l'artère, la coupe de ce fragment montre un état fibreux de la paroi, sans cellule tumorale. La poche kystique hématique est en réalité une métastase secondairement nécrosée et hémorragique. Les cellules néoplasiques semblent de type naevique plutôt que malpighien. Elle se présente comme un carcinome achromique. Les petits ganglions sont saufs. Métastase carcinomateuse achromique. Le malade est décédé en Janvier 1966 de métastases généralisées.

OBSERVATION n° 69 : Mme P... Madeleine, âgée de 73 ans,

adressée le 8 Mai 1968 par son médecin traitant pour un mélanome malin de la plante du pied droit. Elle avait remarqué depuis 7 à 8 ans l'augmentation de volume d'un naevus plantaire. Mais c'est plus en surface qu'en étendue que l'augmentation s'est faite. La lésion est franchement noire avec une extension brune sous cutanée en dehors. Electro-dissection le 30 Mai.

- Examen anatomo-pathologique n° 228 781 (Professeur DUPERRAT)
L'examen de la pièce opératoire confirme entièrement le caractère malin. En effet, les thèques sont énormes. Elles présentent un aspect ébranlé. D'autre part, l'épiderme est en voie d'ulcération : il s'agit d'un mélanome malin en activité.

- Evolution : Suivie régulièrement, cette malade présente le 2 Juin 1970 en bordure de la cicatrice un petit nodule violacé, évoquant une thrombose veineuse mais que la proximité de la cicatrice rendait suspect de métastase. Enlevé au bistouri électrique, son examen histologique n° 775 B (Professeur DUPERRAT) montre une dilatation veineuse. Celle-ci apparaît thrombosée. Il n'y a pas de cellules mélaniques : il s'agit d'une thrombose veineuse. La malade est décédée le 22 Décembre 1970 d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION n° 70 : Mme P... Thérèse, âgée de 49 ans,

est adressée le 22 Novembre 1965 par son médecin traitant car un naevus du mollet droit avait augmenté de volume depuis le mois d'Août. En freinant, ce naevus accroche le rebord du siège de la voiture et depuis septembre, il saigne et laisse entretenir une croûte. On observe un nodule rouge du mollet droit, entouré d'une auréole peu pigmentée. Pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 188 321 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO).
La tumeur est constituée par une prolifération de cellules naeviques polymorphes dans la zone de jonction. Certaines sont en mitose. Il existe une réaction inflammatoire : naevo-carcinome de jonction extirpé en totalité.
- Evolution : Depuis décembre, un curage ganglionnaire inguinal de tout le tissu cellulolympathique, jusqu'au ganglion rétro-cervicaux n'a pas révélé de métastase à l'examen anatomo-pathologique. Malade revue en Février 1966 avec un oedème assez important du membre inférieur. Son état était bon en 1973.

OBSERVATION n° 71 : Mme R... Marie-Jeanne, âgée de 80 ans,

est adressée le 27 Mars 1971 par son médecin traitant, cette personne avait subi en janvier 1970 l'exérèse d'un épithélioma baso-cellulaire de l'angle interne de l'oeil droit. Actuellement, c'est l'aspect d'un mélanome malin sur mélanose de DUBREUILH, pré-auriculaire droit qu'elle présente. Le nodule est rouge, suintant. Malgré l'infection, il n'y a pas d'adénopathie. Le 6 Avril, après application locale d'antibiotique, exérèse au bistouri électrique du mélanome et de la mélanose de DUBREUILH.

- Examen anatomo-pathologique n° 13 678 B (Professeur DUPERRAT)
La coupe confirme la présence d'un mélanoblastome malin développé sur la plaque de mélanose de DUBREUILH. Les cellules sont cuboïdes, énormes avec des mitoses. L'ulcération s'accompagne d'une inflammation importante : mélanoblastome malin sur mélanose de DUBREUILH.
- Evolution : Décédée en 1972, d'un cancer pulmonaire peut-être métastatique ?

OBSERVATION n° 72 : Mme R... Louise, âgée de 90 ans,

est adressée le 19 Juin 1965 par son médecin traitant parce que, croit la malade, depuis une dizaine de jours serait apparu sur la joue un nodule dont elle ne peut préciser la couleur et s'il y avait auparavant un naevus. A l'examen, tumeur cutanée de couleur noirâtre, recouverte d'une croûte, reposant sur une base enflammée et entourée d'une collerette pigmentée. Electro-dissection sous anesthésie locale.

.../...

- Examen anatomo-pathologique n° 1 467 S (Professeur SMADJA)
La tumeur examinée à la structure d'un mélanoblastome malin tantôt fusiforme, tantôt épithéloïde, fortement pigmenté en son centre. La résection passe au ras de la tumeur.
- Evolution : décédée le 29 Novembre 1965 d'hémiplégie.

OBSERVATION n°73 : Mme R... Antoinette, âgée de 67 ans,

est adressée le 11 Juillet 1969 pour une mélanose de DUBREUILH pré-auriculaire gauche, à la partie inférieure de laquelle se trouve un petit nodule noir qui a été arraché il y a un mois. Pas d'adénopathie perceptible. Electro-dissection le même jour.

- Examen anatomo-pathologique n° 247 037 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT). Le bourgeon tumoral est constitué de cellules naevo-carcinomateuses, riches en pigment mélanique. On constate à son voisinage un petit bourgeon naevique, de type jonctionnel, péri-pilaire : naevo-carcinome.
- Evolution : La malade est adressée à nouveau par son médecin le 13 Mai 1970 pour un ganglion sous-angulo-maxillaire gauche, apparu un mois plus tôt et qui n'a pas régressé par une antibiothérapie et la prise d'anti-inflammatoire. Elle est adressée au chirurgien (mais n'y va pas). Entre temps le médecin traitant quitte la région. Son successeur nous adresse cette malade à l'hôpital le 19 Mars 1971 pour une volumineuse adénopathie. Un curage ganglionnaire carotido-jugulaire et une parotidectomie avec résection du facial sont pratiqués le 2 Avril 1971. C'était en fait une opération de propreté. Des métastases pulmonaires sont apparues dès juin, ainsi que des métastases cérébrales.
La malade décède en métastases généralisées le 5 Juillet 1971.

OBSERVATION n° 74 : Mme R... Irène, âgée de 44 ans,

est adressée le 13 Mars 1965 par son médecin traitant pour naevo-carcinome du mollet droit. Elle avait remarqué depuis 5 ans un naevus pigmentaire qui augmentait progressivement de volume. Ce naevus saignait depuis quelques mois. Il n'y a que de petits ganglions inguinaux, analogues à ceux du côté opposé.

- Examen anatomo-pathologique n° 178 335 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO). L'examen microscopique montre une prolifération mélanoblastique très dense qui occupe le derme et la zone de jonction. Des thèques truffent l'épiderme. Certaines cellules possèdent des noyaux très volumineux. Il existe une réaction inflammatoire. L'exérèse a été large et profonde. Ce naevus cellulaire est déjà en voie de transformation en naevo-carcinome.
- Evolution : Un curage ganglionnaire est pratiqué (Docteur RONSIN) le 30 Mars. L'examen histologique n° 179 088 (Professeur DUPERRAT) montre l'absence de métastase. Pour le curage inguinal, plusieurs coupes sont faites dans la pièce opératoire. On constate que le tissu adipeux ne renferme aucune métastase. Les petits ganglions sont également indemnes. Absence de métastase. Cette personne est revue en juin 1971 pour un écoulement huileux du mamelon, ne contenant que des leucocytes macrophages suppureux. Il n'y avait aucune cellule tumorale (n° 6 204 A Professeur DUPERRAT). Elle va très bien en Septembre 1973.

OBSERVATION n° 75 : Mme S... Thérèse, âgée de 37 ans,

consulte le 22 Septembre 1971 pour une tumeur de l'avant bras qui a l'aspect clinique d'un naevus verruqueux noir de l'avant bras droit. En 1952, nous avons fait l'exérèse au bistouri électrique sans histologie de deux naevi verruqueux noirs, l'un du thorax, l'autre du bras gauche. L'aspect clinique ne fait pas suspecter un mélanome malin. Il n'y a pas d'adénopathie. Exérèse au bistouri électrique.

- Examen anatomo-pathologique N° 20 389 B. (Professeur DUPERRAT)
J'ai examiné avec soin ce mélanome de l'avant bras. Il existe d'une part un naevo-carcinome très pigmenté et d'autre part une réaction de l'épiderme d'aspect épithéliomateux : naevo-carcinome mélanique dans une forme exophytique verrusoïde.
- Evolution : Va bien en Septembre 1973.

OBSERVATION n° 76 : Mme T..., âgée de 48 ans,

présente sur le front, du côté droit, une tumeur qui a l'aspect d'un naevus cellulaire, pigmentaire et pileux, de la taille d'un gros pois. Ce naevus a progressivement augmenté de volume, sans traumatisme préalable connu. Il est devenu douloureux à la pression et les douleurs irradiant vers la paupière supérieure droite. Pas d'adénopathie perceptible. Le même jour, exérèse au bistouri électrique sous anesthésie locale.

- Examen anatomo-pathologique n° 14 966 (Professeur DUPERRAT)
Il existe, en effet, dans le derme superficiel aussi bien que dans le derme moyen de nombreuses thèques de cellules naeviques. Ces dernières affectent les formes les plus variables et en certains points, il existe des fusées et des coulées interstitielles d'éléments naeviques peu pigmentés. Cette diffusion, cette absence d'homogénéité sont en faveur de la dégénérescence du naevus. On a l'impression que la tumeur a été largement extirpée. Le muscle frontal n'est pas envahi : naevo-carcinome peu pigmenté.
- Evolution : en juin, la cicatrice est en bon état. Non revue depuis.

OBSERVATION n° 77 : M. T... François, âgé de 78 ans,

est adressé le 17 Juillet 1969 par son médecin traitant pour un nodule du talon droit, en dedans, rose, aplati mais ayant suppuré et encore partiellement ulcéré et s'accompagnant d'une grosse adénopathie inguinale. Le diagnostic clinique hésite entre une cicatrice, la fin d'un botryomycome ou un mélanome malin achromique, ce dernier diagnostic étant le plus vraisemblable. Le même jour électro-dissection.

- Examen anatomo-pathologique n° 247 302 (Professeur DUPERRAT et Docteur PACOT). Talon : la lésion est constituée par une prolifération cellulaire soulevant l'épiderme mais apparemment sans contact avec celui-ci. Elle est de type assez riche en vaisseaux, contenant quelques monstruosités cellulaires. Le pigment est absent. Le diagnostic se pose entre un nodule kaposien et un naevo-carcinome. Les atypies cellulaires sont peut être plus en faveur de ce dernier.
- Evolution : Le malade est confié au chirurgien (Docteur RUDELLE) pour le curage ganglionnaire qui est pratiqué le 14 Août 1969. L'examen histologique : ganglion inguinal = le ganglion inguinal est le siège d'une vaste métastase, les cellules sont tantôt ovalaires, tantôt fusiformes. Le pigment apparaît peu abondant. Large métastase du mélanome malin achromique. Dès le 15 Septembre 1969, le malade est mis à l'hydroxyurée, 2 comprimés de 500 mg par jour, par série de 10 jours, avec des arrêts de 10 jours. A partir du début de Janvier, soit après 7 séries, chaque essai de prise de ce médicament provoque des malaises avec élévation thermique à près de 41°. Cette thérapeutique est donc interrompue.

Mais en Avril 1970, apparaissent des métastases inguinales qui sont enlevées chirurgicalement (Docteur GONTIER). L'examen histologique n° 7 976 (Professeur SMADJA): le prélèvement remis au laboratoire est totalement envahi par une prolifération maligne faite de cellules irrégulières souvent très volumineuses à noyau nucléolé. Il s'agit en effet d'une métastase d'un naevo-carcinome. En septembre 1970, M. T... consulte de nouveau le chirurgien pour de nouvelles métastases ganglionnaires inguinales. Or, en palpant au-dessus de l'arcade crurale, le chirurgien a l'impression qu'il y a des métastases dans la région iliaque. Avant d'intervenir, il demande une lymphographie. Le radiologue pratique alors de la cobaltothérapie. Sous l'effet des irradiations qui ont totalisé 7 300 rads sur le creux inguinal droit, les ganglions n'ont guère diminué de volume mais ils se sont sclérosés et ne semblent plus actuellement avoir de potentiel évolutif local. Par contre, durant le traitement, sont apparues d'autres localisations et notamment une tumeur axillaire gauche et une autre superficielle de l'angle externe de la paupière gauche. Enfin, le cliché thoracique a montré un "lacher de ballon" débutant au niveau du champ pulmonaire droit. Devant ces multiples localisations, il n'était pas possible d'envisager une irradiation de ces diverses métastases. Aussi, un traitement par la bléomycine est-il entrepris à raison de 2 injections intra-musculaires par semaine. M. T... ne présente pas de réactions d'intolérance à cet antimitotique mais il accuse après les injections des douleurs assez imprécises notamment dans la région thoracique inférieure gauche et à la jambe droite. Une dizaine d'injections ont été pratiquées sans apparition de fibrose pulmonaire. Le malade a ensuite refusé le traitement car de nouvelles métastases le faisaient souffrir énormément et n'étaient même pas calmées par le Palfium. Une irradiation de ces métastases costales à titre antalgique fut tentée en Juin 1971 mais là encore ce fut un échec et à partir du 20 Juillet 1971, le malade a été totalement perdu de vue alors qu'il n'était plus qu'en traitement antalgique majeur. M. T... est décédé fin juillet 1971.

OBSERVATION n° 78 : Mme V..., âgée de 39 ans,

consulte le 16 janvier 1964 pour un naevus du mollet droit qui a augmenté de volume progressivement depuis 2 ans. Pas d'adénopathie.

- Examen anatomo-pathologique n° 16 056 (Professeur DUPERRAT)
Au-dessous d'un épiderme hyperplasique, la tumeur du mollet est constituée par une prolifération de cellules fusiformes tatouées de pigment. Certains noyaux sont bourgeonnants. Il existe une réaction inflammatoire. En périphérie, l'épiderme est pigmenté. Dans le derme, on retrouve des mottes de mélanine. Naevus-carcinome au début à cellules informes. La lésion avait-elle un aspect clinique de maladie de DUBREUILH ?
- Evolution : Le Professeur DUPERRAT nous avertit que l'exérèse était limitée à une extrémité. Le 1er Juillet 1964, petit nodule en avant dans la cicatrice. Exérèse au bistouri électrique.
Examen histologique n° 183 304 : une récurrence cutanée apparaît, dans le derme profond, on observe un nodule constitué par des cellules fusiformes. Dans le centre, les cellules sont, par contre, globuleuses. Les noyaux sont très polymorphes. Récurrence polymorphe d'un naevus-carcinome à cellules fusiformes.

Le 23 Janvier 1967, nodosité rouge, d'aspect inflammatoire apparu dans la cicatrice. Mme V... est mise d'abord à un traitement anti-inflammatoire. Le nodule est enlevé au bistouri électrique le 18 Mars 1967.

Examen histologique n° 208 982 (Professeur DUPERRAT et Professeur MASCARO) : après un prélèvement, la coupe a été comparée avec les prélèvements antérieurs. L'aspect est semblable à la récurrence de juillet 1964. On trouve une prolifération polymorphe faite à la fois de cellules fusiformes et de cellules rondes. Il n'y a pratiquement pas de pigment. La lésion est très infiltrante. Nouvelle récurrence d'un naeво-carcinome polymorphe achromique. La malade reste sous surveillance. La cicatrice est sensible, dure sans que l'on puisse déceler une récurrence. En Janvier 1969, récurrence dans la cicatrice. Exérèse très large sans biopsie. Mme V... est mise à l'Hydroxyurée à raison de 2 comprimés par jour à 500 mg, par cures de 10 jours, avec interruption de 10 jours. Le traitement sera poursuivi jusqu'en Mars 1970. En février 1971, bon état, pas de récurrence, ni d'adénopathie. Excellent état en Septembre 1973.

..... : R E S U L T A T S - P R O N O S T I C S :

I - DECES DUS AU MELANOME MALIN

Sur les 78 malades qui ont été traités, sur une période de 25 ans, par le Docteur CARTON, nous n'avons noté que 16 décès qui se répartissent de la façon suivante :

- 2 décès, 4 mois après l'intervention : le 1er pour un mélanome malin de l'abdomen (Obs. 34) et adénopathie métastatique ; le 2ème pour un mélanome malin de la cuisse (Obs. 6),
- 1 décès, 5 mois après traitement chirurgical pour un N.C. du mollet avec adénopathie non métastatique (Obs. 68).
- 2 décès à 1 an : le 1er (Obs. 22) présentait un mélanome malin sur une mélanose de DUBREUILH du dos, sans adénopathie métastatique ; le 2ème (Obs. 71) avait un N.C. sur mélanose de DUBREUILH de la joue avec adénopathie métastatique,
- 2 décès, 14 mois après l'intervention : pour N.C. plantaire (Obs. 45) et mélanome malin du mollet (Obs. 62) ; tous deux avec adénopathie métastatique,
- 4 décès à deux ans :
 - . pour un N.C. plantaire avec adénopathie métastatique (Obs. 77), malgré une chimiothérapie associant l'hydroxyurée et la Bléomycine,
 - . pour un mélanome malin de la joue survenu sur une mélanose de DUBREUILH (Obs. 73) alors qu'il existait une adénopathie métastatique,
 - . pour un mélanome malin abdominal (Obs. 23) sans adénopathie et qui fut mis sous hydroxyurée à titre préventif,

. pour un N.C. du dos sans adénopathie (Obs. 39).

- 2 décès, 3 ans après électro-dissection : le 1er pour un N.C. survenu sur une mélanose de DUBREUILH vulvaire (Obs. 44) ; le 2ème présentait un N.C. du mollet (Obs. 14), le curage ganglionnaire retrouva une adénopathie métastatique et le malade fut mis à l'hydroxyurée.
- 1 décès à 5 ans : pour un N.C. du pouce avec adénopathie et qui avait été mis à une chimiothérapie par hydroxyurée (Obs. 35),
- 1 décès, 6 ans après intervention pour mélanome malin de la joue qui avait récidivé et qui a présenté une adénopathie métastatique 5 ans après l'exérèse chirurgicale ainsi que des métastases viscérales l'année suivante (Obs. 17),
- 1 décès, 7 ans après l'intervention (Obs. 67) pour un mélanome malin épigastrique par irritation d'un naevus par une baleine de corset. Il n'y eut aucune adénopathie perceptible mais des métastases d'abord vertébrales puis diffuses.

Seraient donc de mauvais pronostics les naevo-carcinomes siégeant au niveau du membre inférieur (surtout mollet et talon) ainsi que les N.C. localisés au niveau du dos et des joues, en particulier sur mélanose de DUBREUILH. D'autre part, la découverte d'une adénopathie perceptible lors du premier examen clinique est de très mauvais pronostic (10 décès).

Nous remarquons que 11 femmes sur 56 sont décédées et 5 hommes sur 24, ce qui laisserait supposer un pronostic plus défavorable pour le sexe masculin.

II - SURVIES

- moins de 3 ans :
sur 40 N.C. : 14 sont décédés de la maladie ; 6 ont été perdus de vue ; 5 décédés d'autres causes : une noyade (Obs. 19) ; 2 hémiplegies (Obs. 59-72) et 2 d'insuffisance cardiaque (Obs. 36-69).
15 sont actuellement en bonne santé.

.../...

- entre 3 et 5 ans :

sur 9 N.C. : 1 seul est décédé de la maladie ; 2 d'autres causes (pour un épithélioma glandulaire du sein = Obs. 53 ; des suites d'une fracture du col = Obs. 28).

5 sont actuellement en vie.

- entre 5 et 10 ans :

sur 19 N.C. : 2 sont décédés de la maladie ; 3 ont été perdus de vue rapidement (2 après une survie de 9 ans = Obs. 29 et 57 ; 1 après une survie de 10 ans = Obs. 66) ; 2 sont décédés de maladie intercurrente (Obs. 33-55).

12 sont en très bonne santé.

- entre 10 et 15 ans :

sur 6 N.C. : 1 seul a été perdu de vue après 11 ans de survie (Obs. 1)
5 sont actuellement en vie.

- plus de 15 ans :

sur 4 N.C. : 3 sont vivants actuellement dont une survie à 22 ans (Obs. 18) ; 1 est décédé d'insuffisance cardiaque 17 ans après le traitement de son N.C. (Obs. 52).

Au total, sur 78 observations, nous avons 40 survies, 10 malades perdus de vue, 27 décès dont 16 dûs au mélanome malin et 11 pour des causes diverses. A l'appui de ces résultats, nous pensons donc que l'électrodissection simple est une méthode qui nous paraît dans la majorité des cas parfaitement valable à condition toutefois de posséder une technique sûre et de ne pratiquer un curage ganglionnaire que dans les cas pour lesquels une adénopathie est cliniquement perceptible.

CONCLUSION

De l'étude clinique, histologique et évolutive de 80 mélanomes malins survenus chez 78 malades, nous pouvons tirer des conclusions qui, pour les unes sont conformes à ce qui a déjà été établi dans des travaux ou des thèses consacrés à ce sujet, et qui, pour d'autres, en diffèrent sensiblement.

Nous retrouvons :

- la nette prédominance féminine (70 %)
- la grande fréquence des mélanomes malins de la face (41,29 %) et des membres inférieurs (35 %). Parmi ces derniers : 15 cas féminins au niveau de la jambe et du mollet, contre 3 chez l'homme.
- la coïncidence dans 3 cas de la survenue du mélanome malin avec une grossesse, sans qu'une explication hormonale précise puisse en être donnée.

Notre statistique comporte :

- un nombre important de mélanomes malins sur mélanose de DUBREUILH (20 % environ),
- plusieurs mélanomes pour lesquels une irritation soit répétée, soit unique d'un naevus préexistant est à l'origine du mélanome.

La thérapeutique des mélanomes malins que nous avons étudiés fut, pour 78 d'entre eux, l'électro-dissection, toujours pratiquée par un dermatologiste. Nous voudrions insister sur la simplicité de cette thérapeutique qui fut effectuée sous anesthésie locale.

L'électro-dissection doit être large, à 3 cm en moyenne des bords de la tumeur et profonde, sans détruire l'aponévrose.

A ce traitement, doivent être associée une amputation du doigt en cas de mélanome malin unguéal ou péri-unguéal et du pavillon de l'oreille pour les tumeurs de cette localisation. La nécessité de ces interventions complémentaires n'est pas prouvée ; il s'agit d'un geste de prudence.

Les curages ganglionnaires systématiques ne nous ont pas paru utiles. Jamais, ils n'ont montré de métastases quand l'adénopathie n'était pas perceptible cliniquement.

Dans les curages de nécessité soit précoces, soit tardifs, les ganglions étaient toujours métastatiques. Il semble prudent d'y associer une thérapeutique anti-mitotique.

Les thérapeutiques plus complexes du mélanome malin comportant notamment, avant l'intervention, radiothérapie ou circulation extra-corporelle d'anti-mitotiques, ne nous paraissent pas nécessaires.

Les greffes post-opératoires ne semblent pas non plus présenter d'intérêt.

Le pronostic des mélanomes malins comporte beaucoup d'incertitudes quant aux récides survenant parfois alors que l'examen histologique de la pièce opératoire montrait une largeur d'exérèse suffisante ; beaucoup d'incertitudes aussi quant aux métastases que nous avons rencontrées jusqu'à 7 ans après la tumeur primitive.

La thermographie, l'iodoquine marquée, la bléomycine marquée, malgré des causes d'erreur, pourront grandement aider à la recherche de ces métastases.

Le traitement actuel des métastases par les antimitotiques semble avoir un intérêt au moins suspensif sur leur évolution.

L'immunothérapie, conséquence des études immunologiques du mélanome malin, est encore réservée au traitement des métastases. On peut espérer que l'immunologie permettra une thérapeutique mieux raisonnée, donnant ainsi un meilleur pourcentage de guérisons.

.....
: B I B L I O G R A P H I E :
.....

- 1.- ALBRICHT E.C. — Malignant melanoma following bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrin.*, 1962, 22, 93.
- 2.- ALLEN A.G., SPITZ S. — Malignant melanoma. *Cancer.*, 1953, 6, 1.
- 3.- ALLEN A.G. — Re-orientation on histogenesis and clinical significance of melanomas. *Cancer.*, 1949, 2, 28.
- 4.- ALPERINE G. — Pronostic et traitement des mélanomes malins cutanés. *J. Méd. Caen.*, 1970, 5, 3, 141-155.
- 5.- AMIEL J.L. — Immunité du cancer. *Rev. Prat.*, 1972, 22, 2247-2264.
- 6.- ARIEL I.M., RESNICK M.C., OROPEZ A.R. — Administration intra-lymphatique d'isotopes radioactifs par le traitement des mélanomes malins. *Surgery, Gyn. Obst.*, 1967, 124, 25-39.
- 7.- ARNEAULT G.St. et coll. — Melanome chez des jumeaux (Melanome in twins) *Cancer.*, 1970, 25, 672-677.
- 8.- BACLESSE F. — Quelques considérations sur le traitement par les radiations des mélanomes malins de la face et du cou. *Ann. Chir. Plast.*, 1962, 7, 125.
- 9.- BANZET P. — La chimiothérapie du mélanome malin. *Cong. Fr. Chir. Paris*, 1970, 713, 717.
- 10.- BANZET P. de la CAFFINIÈRE J.Y., DUFOURMENTEL C. — A propos de 40 cas de tumeurs malignes traitées par chimiothérapie loco-régionale et générale dans un service de chirurgie. *J. Chir. Paris*, 1969, 97, 3, 321-330.

- 11.- BLACHE R., AUBERT Ch. — Les métastases du mélanome malin. Résultats de 45 vérifications anatomiques. *G. Med. Fr.* 1972, 17, 79.
- 12.- BLANQUET P., MORETTI J.L., SAFI N., VERIN P. — Utilisation d'un nouveau vecteur dans le diagnostic des mélanomes. *A.T.E.N.*, 1970, 22, 17-20.
- 13.- BLEUET Ch. — A propos de quatre cas d'Incontinentia Pigmenti (Etude Clinique, Familiale, Ultramicroscopique). *Thèse*, Amiens, 1973.
- 14.- BLOCK B. — The problem of pigment formation. *Amer. J. Med. Sc.*, 1932, 177, 609.
- 15.- BOLGERT M., LESOURD M. — A propos de 91 naevo-carcinomes traités depuis 1947. Considérations sur la thérapeutique et le pronostic histologique. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 666.
- 16.- BOLGERT M., LESOURD M. — Essai de traitement de 30 naevo-carcinomes par l'électrocoagulation suivie d'autogreffe dans la quinzaine, en association avec l'administration prolongée d'un freinateur hypophysaire. *Tumeurs noires de la peau. Exp. Sc. Fr.* 1962, 79.
- 17.- BONNEAU H., ROBERT-VAGUE D. et CESARINI J.P. — Les données cytobiologiques actuelles des mélanomes malins. *Rev. Cyt. Clin.*, 1971, 3, 9-18.
- 18.- BOURGOIN J.J. — Exploration immunitaire des malades atteints de mélanomes. *Med. Prat.* 1972, 490, 127.
- 19.- BOURGOIN J.J. — Immunologie du mélanome malin. *Ann. Inst. Pasteur.*, 1972, 122, 789-807
- 20.- BOYD W. — The spontaneous regression of cancer. 1 vol. Ch. C. Thomas. Ed. Springfield, Illinois ; 1966.
- 21.- BRODSKY I., BAREM M., LEWIS G., TELLEN W. — Metastatic malignant melanoma from mother to foetus. *Cancer.*, 1965, 18, 1048-1054.
- 22.- BURDICK K.H. and WILLIAM A. — Vitiligo in a case of vaccin a virus treated melanoma. *Cancer*, 1964, 17, 708.
- 23.- CALAS E., BONNEAU., CESARINI J.P. — Quelques réflexions à propos de l'ultra-structure du mélanocyte et des tumeurs de la peau. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 688-693.

- 24.- CARTON F.X. — Premiers résultats de l'utilisation de l'hydroxyurée dans le traitement des mélanomes malins. *Picardie Méd.*, 1972, 2, 3, 113.
- 25.- CARTON F.X. — Résultats du traitement de 22 naevo-carcinomes. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1962, 69, 2, 330-333.
- 26.- CARTON F.X. — Traitement des mélanomes malins par le dermatologiste : Résultats *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1966, 73, 5 bis, 807-809.
- 27.- CHAOUL H. — Die Nahbeestrahlung. Georg. Thiene, Veilag. Liepzig 1944.
- 28.- CHOME J. — Le diagnostic histologique des naevo-carcinomes. *Vie. Méd.*, 1970, 36, 4907-4920.
- 29.- CLARK W.H., FROM L., BERNARDINO E.H., MIHM M.C. — The histogenesis and Biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer. Res.*, 1969, 29, 705-727.
- 30.- COCHRAN A.J., SPILG W.G.S., MACKIE R.M., THOMAS C.E. — Post-operative depression of tumour directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease. *Brit. Med. J.* 1972, 4, 67-70
- 31.- COHEN S.M., GREENSPAN E.M., WEINER M.J., KABATON B. — Association chimiothérapique triple dans le traitement des mélanomes disséminés. *Cancer*, 1972, 29, 1489-1495.
- 32.- COSTANZI J.J. and COLTMAN C.A. Jr. — Combination chemotherapy using cyclophosphamide, Vincristine, methotrexate and 5-fluorouracil in solid tumors. *Cancer*, 1969, 23, 589-596.
- 33.- COWLEY J.J., PACK G.T. — Melanome of the head and neck *S.G.O.*, 1963, 116, 15.
- 34.- CREECH D. and KREMENTZ E.T. — Regional perfusion in melanoma of the limbs. *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, 105, 607.
- 35.- DALAND E.M. — Malignant melanoma Personal experience with cases. *New England J. Med.*, 1959, 260, 453.
- 36.- DARGENT M. — Perspectives offertes par la chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement du mélanome malin cutané. *Mem. Acad. Chir.* 1967, 93, 678-690.
- 37.- DARGENT M. — Valeur des interventions chirurgicales larges dans le traitement des mélanomes cutanés malins adrénogènes. *J. Elec. Radio. Fr.* 1956, 37, 272.

- 38.- DARGEON H.N., EVERSOLE J.W. DELDUCA V. — Malignant melanoma in an infant. *Cancer.*, 1950, 3, 299-306.
- 39.- DARIER A. — Des naevo-carcinomes. *Bull. Ass. Fr. pour l'étude du Cancer.*, Nov. 1913.
- 40.- DAS GUPTA T. and BRASFIELD R. — Metastatic melanomas. *Cancer*, 1964, 17, 1323.
- 41.- DAS GUPTA T. and BRASFIELD R. — Subungual melanoma 25 years review of cases. *Ann. Surg.* 1965, 161, 545.
- 42.- DAS GUPTA T., Mc NEER G. — The incidence of metastatic to accessible lymph nodes from melanoma of the trunk and extremities. Its therapeutic significance. *Cancer.*, 1964, 17, 911.
- 43.- DEGOS R. — Les mélanomes malins. Synthèse et conclusions. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1966, 73, 5 bis, 812.
- 44.- DEGOS R. — Les naevo-carcinomes. *Rev. Prat.*, 1965, 15, 1047.
- 45.- DEGOS R., CIVATTE J. — Naevo-carcinome après destruction d'un naevus strictement dermique. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1958, 69.
- 46.- DELACRETAZ J. — Melanome de Spitz à évolution maligne. *Dermatologica.*, 1969, 139, 79-83.
- 47.- DELISLE M.J., KALIS B., POURNY C., CATTAN A., MOREL M., VALEYRE J. — Notre expérience de l'exploration isotopique des mélanomes par l'iodoquine marquée. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1972, 79, 2, 163-166.
- 48.- DEPIERRE A. — La chimiothérapie des tumeurs solides de l'adulte (sarcomes exceptés). *Rev. Méd.*, 1973, 30, 1933-1948.
- 49.- DESMONS M. et RAMIOUL H. — Essaimage néoplasique périlymphatique après lymphographie dans un cas de tumeur mélanique du pied. *J. Rad. Elect.*, Paris, 1964, 45, 703.
- 50.- DE VRIES J.E., RUMKE P.H. and BERNHEIM J.L. — Cytotoxic lymphocytes in melanoma patients. *Int. J. Cancer.*, 1972, 9, 557-576.
- 51.- DORSEY C.S., MONTGOMERY H. — Blue nevus and its distinction from Mongolian spot and the nevus of OTA. *J. Inv. Derm.* 1954, 22, 225.

- 52.- DUBREUILH M.W. — De la mélanose circonscrite pré-cancéreuse. *Ann. Derm. Syph.*, 1912, 3, 129.
- 53.- DUFOURMENTEL L., MOULY R., GLICENSTEIN J. — A propos de 341 mélanomes malins cutanés. *Mem. Acad. Chir.*, 1967, 93, 410.
- 54.- DUPERRAT B. — Anatomie pathologique des mélanomes. Que peut-on demander à l'examen histologique de la pièce d'exérèse d'une tumeur mélanique cutanée ? *Bull. Ass. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 560.
- 55.- ^F DUPERRAT B. — Communication de l'Ass. Fr. pour l'étude du Cancer. *Bull. Cancer.*, 1970, 57, 443.
- 56.- DUPERRAT B. — Etude anatomo-clinique des naevi cutanés chez l'adulte. *Tumeurs noires de la peau. Exp. Ed. Paris.*, 1962, 7-22.
- 57.- DUPERRAT B. — La mélanose circonscrite pré-cancéreuse de DUBREUILH. *Ann. Derm. Syph.*, 1962, 89, 319-332.
- 58.- DUPERRAT B. — Le mélanome juvénile IXème Cong. Ass. Derm. Syph. Fr. Lausanne., 1956, 110-118.
- 59.- DUPERRAT B. — Le panaris mélanique, étude basée sur 14 cas personnels. *Sem. Hôp.*, Paris, 1962, 38, 304.
- 60.- DUPERRAT B. — Les mélanomes malins (Etude Clinique) *Rev. Prat.*, 1957, 7, 925-935.
- 61.- DUPERRAT B. — Suppurations folliculaires torpides sus-naeviques *Ann. Derm. Syph.* 1954, 3, 201.
- 62.- EILBERT R.F. — B.C.G. vaccine used for malignant melanoma. *J. Amer. Med. Ass.*, 1970, 211, 10, 1618.
- 63.- ESTRADE J. — Etude analytique de 120 cas de naevo-carcinomes. *Bull. Ass. Fr. pour l'étude du Cancer.*, 1953, 4, 529.
- 64.- EVERSON T.C., COLE W.H. — Spontaneous regression of cancer. 1 vol. W.B. Sanders. Comp. Ed. Philadelphia., 1966.
- 65.- FAIRLEY H.G. — Evidence for antigenicity in human tumors with reference to bath melanoma and acute leukemia. *Brit. Med. J.*, 1970, 4, 483-484.
- 66.- FASS L., HERBERMAN R.B., ZIEGLER J.L., KIRYABWIRE J.W.M. — Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells. *Lancet.*, 1970, 1, 116-118.

- 67.- FAUVET J., CAMPAGNE J., CHAVY A., PIET G. — Guérisons, régressions et rémissions spontanées des cancers. *Rev. Prat.*, 1960, 10, 2349-2354.
- 68.- FISCHER E.R. — Malignant blue nevus. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.*, 1956, 74, 227.
- 69.- FOLEY E.J. — Antigenic properties of methicholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer. Res.* 1953, 13, 835-837.
- 70.- FORTNER I.G., BOOHER R.F. — Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients. *Surgery*, 1964, 55, 485.
- 71.- FOSSATI G., COLNAGHI M.I., DELLA PORTA G., BALZARINI G., VERONESI U., — Cellular immunity to human breast carcinoma. *Int. J. Cancer.*, 1972, 10, 391-396.
- 72.- GAUTHERIE M. et BOURJAT P. — La thermographie infra-rouge et ses applications cliniques. *G. Med. Fr.*, 1971, 78, 22, 3599-3612.
- 73.- GARDERE S., HUSSAIN S., COWAN D.H. — Treatment of metastatic malignant melanoma with a combinaison of D.T.I.C. cyclophosphamide and Vincristine. *Cancer Chemother. Rep.*, 1972, 56, 3, 357-361.
- 74.- GIBSON S.M., MONTGOMERY M., WEBNER L.B., BRUNTIG L.A. — Melanomatic withlow (subungual melanoma). *J. Invest. Derm.*, 1959, 29, 119.
- 75.- GLICENSTEIN J. — Les naevo-carcinomes cutanés. *Thèse*, Paris., 1966 n° 574.
- 76.- GOETSCHER G.E. — Un diagnostic différentiel important des mélanomes : l'angiokévatome noir. *XIIIème. Cong. Int. Derm.*, Munich. 1967, 951-955.
- 77.- GOLDMAN L., SILER V.E., BLANEY D. — Laser therapy of melanomas. *S.G.O.*, 1967, 124, 49.
- 78.- GREELEY P.W., MEDDLETON A.G., CURTIN J.W. — Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1965, 36, 26-37.
- 79.- GRIGORESCO J. — Electrocoagulation dans le traitement des melanomes malins. *Rev. Sci. Méd.*, 1961, 6, 45.

- 80.- GROS C., BASSET A., ALT J., VROUSOS C. — La thermographie des tumeurs pigmentées. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1966, 73, 5 bis, 726.
- 81.- GROS C., BOURJAT P., GAUTHERIE H., VROUSOS C. — Les applications médicales de la thermographie infra-rouge. *Acta. Electronica.* 1969, 12, 63-119.
- 82.- GROS C., BOURJAT P., GAUTHERIE M. et VROUSOS C. — Orientations nouvelles en Thermographie infra-rouge. *Pres. Méd.* 1969, 77, 675-678.
- 83.- GUMPORT S.L. — Treatment of 120 cases of malignant melanoma. Long term results. *Ann. Surg.* 1963, 150, 989.
- 84.- HADIDA E., SAYAG J. — Mélanomes malins. *J. Agr.*, 1971, 4 (1), 65-72.
- 85.- HADIDA E., SAYAG J. — Traitement des mélanomes malins. *Bull. Ass. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 5 bis, 751.
- 86.- HELLSTRÖM I., SJÖGREN H.O., WARNER G.A., HELLSTRÖM K.E. — Blocking of cells mediated tumour immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int. J. Cancer.*, 1971, 7, 226-237.
- 87.- HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., PIERCE G.E., BILL A.H. — Demonstration of cell-bound and humoral immunity against neuroblastoma-cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1968, 60, 1231-1238.
- 88.- HELLSTRÖM K.E., HELLSTRÖM I., SJÖGREN H.O., WARNER G.A. — Immunity to neuroblastomas and melanomas. *Ann. Rev. Med.* 1972, 23, 19-38.
- 89.- HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., BILL A.H., PIERCE C.E., YANG J.P.S. — Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells. *Int. J. Cancer.*, 1970, 6, 172-188.
- 90.- HERZBERG J.J. — Neue morphologische Aspekte des malignen melanoms. *Arch. Klin. exp. Derm.*, 1962, 215-287.
- 91.- HEWITT J. — Enzymologie cutanée. *Méd. Mond.* 2.6.70., 34-35.
- 92.- HOLLAND E. — Transmission d'un carcinome mélanique de la mère à l'enfant par voie transplacentaire. *Gyn. Obst.*, 1933, 28, 524-537.

.../...

- 93.- HURIEZ C., SWINGHEDAUW J., BERGOEND H., — Notre expérience de l'utilisation de l'iodoquine marquée dans le diagnostic des naevo-carcinomes. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1972, 79, 2, 159-162.
- 94.- HURIEZ G.D., LAGACHE., AGACHE E., DEVULDER B. — Problèmes de diagnostic et de traitement soulevés par une série de 34 naevo-carcinomes. *Bull. Ass. Fr. Derm. Syph.*, 1962, 69, 326.
- 95.- HURIEZ CP., LAGACHE G., SOOTS G., AGACHE P., LEPERRE B. — Pronostic et traitement du naevo-carcinome. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 5 bis, 624-640.
- 96.- JADASSHON W., FRANCESCHETTI A. and GOLAY M. — Quelques observations cliniques concernant la pigmentation du derme. *Dermatologica.*, 1954, 108-225.
- 97.- JAGARLAMOODY G.M., AUST J.C., TEW R.H., KHANA C.F. — In vitro detection of cytotoxic cellular immunity against tumor specific antigens by a radioisotopic technique. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1971, 68, 1346- 1350.
- 98.- JANTET G.H., EDWARDS T.M., GOUGH M.H., KINMONTH J.B. — Endolymphatic therapy with gold for malignant melanoma. *Brit. Med. J.* 1964, 2, 904.
- 99.- JORSHOLM B., ENGHALD I. — Malignant melanoma. *Acta Radiol.*, 1955, 44, 417.
- 100.- KLEIN G. — Immunological aspects of Burkitt's lymphoma. *Adv. Immun.*, 1971, 14, 187-251.
- 101.- KLEIN G. — Tumor immunology. In : clinical immunobiology. Ed. by BACH F.H. and GOOD R.A. *Acad. Press. N.Y. and London.*, 1972, 1, 219-241.
- 102.- KOLLÏKER — Veber die eutschoug des pigmentes. *Zeitchr. F. Wissen. Zool.*, 1887, 45, 713.
- 103.- KORTING G.W. et BREHM G. — Mélanomes multiples primaires et familiaux. *Zeit. f. Haut. Gersch.*, 1969, 44, 3, 87-90.
- 104.- LACOUR J., ESCHWEGE E., SANCHO H. — Pronostic des mélanomes malins cutanés. *Mem. Acad. Chir.*, 1966, 92, 291.

.../...

- 105.- LAGARDE C. et TOUCHARD J. — De la radiothérapie des naevo-carcinomes. *Vie Med.*, 1970, 36, 3, 4951-4954.
- 106.- LAPIERE M., CASTERMAN-ELIAS S., MALEK-MANSOUR S. — Régression de métastases de mélanome après thérapeutique immunologique ; *Dermatologica* ; 1973, 146, 156-162.
- 107.- LAUGIER P., ORUSCO L., WAGENKNECHT L. et JACCARD M.A. — Polychimiothérapie du mélanome malin. *Dermatologica.*, 1972, 145, 72-79.
- 108.- LEMONNIER V. — Le mélanome malin de la naissance à la puberté. *Thèse. Paris.*, 1970, 314.
- 109.- LERNER A.B., SHIZUME K., BUNDIG S. — Mécanisme du contrôle endocrinien de la pigmentation mélanique. *J. Clin. Endocr.*, 1954, 1, 463.
- 110.- LEVER W.F. — Histopathologie de la peau. Masson. Ed. 1969.
- 111.- LEVY N.L., MAHALEY M.S. Jr., DAY E.D. — Serum-mediated bolcking to cells-médiated antitumor immunity in a melanoma patent : association with B.C.G. immunotherapy and clinical deterioration *Int. J.* , 1972, 10, 244-248.
- 112.- LEWIS M.G., PHILLIPS T.M. — The specificity of surface membrane immunofluorescence in human malignant melanoma. *Int. J. Cancer.*, 1972, 10, 105-111.
- 113.- LLOYD O.C. — Regression of malignant melanomas as a manifestation of a cellular immunity response. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1969, 62, 543-545.
- 114.- LONGHIN S. et coll. — Problèmes de diagnostic histologique et de traitement dans le mélanome malin. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1966, 73, 5 bis, 739-746.
- 115.- LORETAN R.M., DELACRETAZ J. — Pronostic du mélanome malin infantile *Ann. Fr. Derm. Syph.*, 1967, 94 (5-6), 465-476.
- 116.- LUCE J.K., JEFFREY A. — Dose-schedule studies with hydroxyurée in malignant melanoma. *Cancer Chemother. Rep.* 1971, 55, 3, 277-280.

- 117.- LUND H.Z. and KRAUSS J.M. — Melanotic tumors of the skin. Atlas of tumor pathology. *Arm. E. Inst. Path.*, 3, 1-134.
- 118.- Mc GOVERN V.J., M.D., MALCOLM M., LANE-BROWN. — The nature of melanoma, Ch. C. Thomas Publisher Springfield, Illinois U.S.A., 1969.
- 119.- MABILLE J. — Regression spontanée des mélanomes malins. *Thèse. Paris.*, 1961, 96, 90.
- 120.- MASSON P. — Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. *Ann. Anat. Path.* 1926, 3, 417.
- 121.- MASSON P. — My conception of cellular naevi. *Cancer*, 1951, 4, 9.
- 122.- MASSON P. — Tumeurs humaines. Mélanoblastomes. Paris. Maloine., 1956, 1017-1042.
- 123.- MAURY R.P. — Les naevo-carcinomes cutanés. *Thèse. Toulouse*, 1968, 125.
- 124.- MEHNERT J.H. and HEARD J.L. — Stading of malignant melanomas by depth of invasion. *Ann. J. Surg.*, 1965, 110, 168.
- 125.- MEYER H.W. — Malignant melanoma, the importance of early aggressive treatment. *Surgery*, 1957, 41, 335.
- 126.- MIESCHER G. — Ueber klinik und therapie der melanome. *Arch. Derm. Syph.*, 1955, 200, 215.
- 127.- MIESCHER G., HUNZIKER A. — Zur behandlung der melanome. *Strahlentherapie* 1955, 96, 310.
- 128.- MISHIMA Y. — Melanocytic and naevocytic malignant melonomas. *Cancer.*, 1967, 20, 5, 632, 639.
- 129.- MOON J.H., LUCE M.D. — New agent, B.N.C.U., shows Promise in treatment of solid tumors. *J. Amer. Med. Ass.* 1970, 211, 7, 1109-1110.
- 130.- MORETTI J.L., SAFI N., TEXIER., BLANQUET P., GAUTHIER. — Intérêt d'un vecteur iodé : la iodoquinoleine I 131, dans le diagnostic et la surveillance des mélanomes malins. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1972, 79, 2, 155-159.

- 131.- MORTON D.L. — L'injection de B.C.G. entraîne la rémission de mélanomes. *Tribune Méd.* 28.3.1970.
- 132.- MOULY R., DUFOURMENTEL C., GLICENSTEIN J. — Mélanome malin et grossesse. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 5 bis, 661-664.
- 133.- MOULY R. — Position du chirurgien devant un naevus. *Tumeurs noires de la peau*. Exp. Ed., 1962, 23.
- 134.- MUNDT E.G., GURALNICK E.A., RACKER J.N. — Malignant melanoma, a clinical study of 427 cases. *Ann. Surg.*, 1965, 162, 5.
- 135.- NAGEL G.A. — Immunité cellulaire du mélanome. *Rev. Inst. Pasteur. Lyon.*, 1970, 3, 207-218.
- 136.- NATHANSON L., HALL T.C. — Phase II study of hydroxyurea (N.S.C. 32 065) in malignant melanoma. *Cancer, Chemother. Rep.*, 1967, 51, 7, 503-505.
- 137.- NIVINSKAIA M.M., PARCHIKOVA G.M. — La radiosensibilité des mélanomes malins. *Meditssinskaia, Radiologia*, 1966, II, 20-26.
- 138.- OLSEN G. — End results in the treatment of malignant melanoma. *Surgery*, 1956, 46, 447.
- 139.- OLSEN G. — Removal of fascia, cause of more frequent metastases of malignant melanoma of the skin to regional lymph nodes. *Cancer*, 1964, 17, 1959.
- 140.- PACK G., PERZICK S., SCHARNAGEL I. — Malignant melanomas : 862 cases. *California Med.*, 1947, 66, 283-287.
- 141.- PACK G.T. — Résultats terminaux dans le traitement du mélanome malin. *Surgery.*, 1956, 46, 447.
- 142.- PACK G.T., SCHARNAGEL I.M. — The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman. *Cancer.*, 1951, 4, 324.
- 143.- PACK G.T. — The treatment of malignant melanoma of the skin. *S. Chir. North. Amer.*, 1953, 33, 517.
- 144.- PETERSEN N., BODENHAM D. and LLOYD O. — Malignant melanoma of the skin. A study of the origin, aetiology, spread treatment and prognosis. *Brit. J. Plast. Surg.*, 1962, 15, 49.

- 145.- PILLERON J.P., ALAMOWITCH H. — A propos de 436 cas de mélanomes malins. *Mém. Acad. Chir.*, 1966, 92, 436.
- 146.- PILLERON J.P. — Contribution à l'étude du pronostic et du traitement du mélanome malin. *Thèse*, Paris, 1953.
- 147.- PRUNIERAS M. — Physiologie du mélanocyte de la peau de mammifère. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1971, 2, 129-130.
- 148.- RAVAUT P., FERRAND M. — Le traitement des naeво-carcinomes par la diathermo-coagulation. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1927, 34, 90.
- 149.- REED A. et coll. — Giant pigmented nevi-Melanoma and leptomenigeal melanocytis. *Arch. of. Derm.*, 1965, 91, 100-119.
- 150.- RENAULT H., RAPIN J., RUDLER M., WICART L., ROBERT J.J., NOUËL J.P. — La chélation de divers cations radio-actifs par certains polypeptides utilisés comme méthode de marquage. Application à la Bléomycine. *Chim. Thé.*
- 151.- ROBERT J., NOUËL J., RENAULT H., BERTRAND A., BEUREY J., WEBER N., VADOT J. — Le diagnostic topographique des naeво-carcinomes et de leurs métastases à l'aide de bléomycine marquée. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1972, 79, 2, 166, 171.
- 152.- ROHDE B. et WISKEMAN H. — Veber das waschestrum röntgenbestrahlen melanomolignome in dergebekultuz und in transplantation versuch. *Strahlentherapie*, 1964, 123, 534.
- 153.- ROMIEU Cl. et PUJOL H. — Chimiothérapie des mélanomes malins. *Tumeurs noires de la peau*. Exp. Ed., 1962, 87-90.
- 154.- ROMSDAHL H.M. et COX I.S. — Les anticorps des mélanomes malins démontrés par immunofluorescence. *Arch. of. Surg.*, 1970, 100, 491-497.
- 155.- RYAN R.F., KREMENTZ E.T., CREECH O. — A new concept in the treatment of malignant melanoma. *Plast. Rec. Surg.*, 1959, 24, 4, 349, 356.
- 156.- SANDEMAN T.F. — Elective treatment of lymph nodes in malignant melanoma. *Lancet*, 1965, 1, 345.
- 157.- SCHIRREN C.G. — Röntgentherapie gutartige un bösartige Geschwülstein : Jadasshon, Handbusch der Haut und Geschlechtzankheiten. *Springer, Verlag. Ed.*, 1959 Berlin.

- 158.- SHINGLETON W.W. — Perfusion chemotherapy for recurrent melanoma of extremity : a progress report. *Ann. Surg.*, 1969, 169, 969-973.
- 159.- SJÖGREN H.O., HELLSTRÖM I., BANSAL S.C. — Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1971, 68, 1372-1375.
- 160.- SPITALIER J.M. — Diagnostic clinique des mélanomes malins cutanés. *Vie Méd. (Naevus-carcinomes)*., nov 1970/3, 51, n° 36, 4936-4942.
- 161.- SPITALIER J.M., AMALRIC R., AIME Y., LIEUTAUD R. — Eléments nouveaux de la clinique des mélanomes malins. *Bull. Cancer*. 1970, 57, 4, 403-412.
- 162.- SPITZ S. — Melanomas of childhood. *Amer. J. Path.*, 1944, 24, 591.
- 163.- SQUIBB Laboratoire — Hydrea - Hydroxyurée Squibb.
- 164.- STEHLIN J.S., SMITH J.L. and CLARCK R.L. — Malignant melanoma : diagnosis and current treatment. *Surg. Clin. N. Amer.*, 1962, 42, 455.
- 165.- STEHLIN J.S., CLARCK R.L., SMITH J.L., WHITE E.C. — Malignant melanoma of the extremities, experience with conventionnal therapy ; a new surgical and chemotherapeutic. *Cancer*, 1960, 13, 55.
- 166.- STEHLIN J.S., CLARK R.L. — Melanomes of the extremities. *Ann. J. Surg.*, 1965, 110, 336.
- 167.- STEHLIN J.S. — Regional chemotherapy for cancer of the skin. *Chie. Y. Book. Med.* 1963.
- 168.- STJERNSWÄRD J. — Effect of autochthonous cancer on the immune tolerance in oncogenesis. *L. Severi Ed. Perugia.*, 1970, 749-758.
- 169.- TAILHEFER J., PILLERON P. — Le traitement des naevus-carcinomes. Résultats et techniques. *Bull. Cancer*, 1963, 40, 466.

- 170.- TESKE H.L. — Zur Strahlenbehandlung des malignen melanome.
Behandlungsergebnisse bei 105 Patienten. *Strahlentherapie*,
1963, 495, 121.
- 171.- THIERS M., SCHMITT M., FAYOLLE J., BOURGON J.J. et DARGENT M. —
Exploration thermographique avec contrôle radiothermométrique
des mélanomes malins cutanés (à propos de 50 observations).
Bull. Soc. Derm. Syph., 1972, 79, 4, 420.
- 172.- TURKINGTON R.N. — Familial factor in malignant melanoma *J.A.M.A.*,
1965, 192, 77-82.
- 173.- UNNA P.G. — Naevi und naevo-carcinoma. *Berlin. Klin. Wochen.*, 1893,
30, 14.
- 174.- VERHAEGE M., DEMAILLE A., LAURENT J.C. — Mode de propagation et
principales localisations métastatiques des naevo-carcinomes.
Vie Méd. 1970, 36, 3, 4899-4906.
- 175.- VILTER M.F. — Le mélanoblaste dendritique des vertébrés et sa signi-
fication fonctionnelle. *Bull. Derm.*, 1935, 1118-1147.
- 176.- WAGENKNECHT L. — Chimiothérapie systématique du mélanome malin.
Actua, 1973, 5, 50-54.
- 177.- WEBER F.P. et coll. — Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma
from mother to foetus. *Brit. Med. J.*, 1930, 1, 537-539.
- 178.- WHITE L.P. et LINDEN G. — L'effet de la grossesse sur la survie dans
le mélanome malin. *J. Amer. Med. Ass.*, 1961, 177, 235.
- 179.- WORINGER F. — Melanomes malins. *Nouvelle Pratique Dermatologique*.
1936, VI, 859-891.

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
GENERALITES.....	2
I - Les mélanocytes.....	2
II - La mélanine.....	4
III - Les naevi mélaniques cutanés.....	7
ETUDE CLINIQUE.....	9
I - Renseignements statistiques et étiologiques.....	9
II - Etude clinique.....	14
III - Formes cliniques.....	19
ETUDE HISTO-CYTO-PATHOLOGIQUE.....	35
I - Anatomo-pathologie.....	35
II - Cyto-pathologie.....	40
III - Etude au microscope électronique.....	42
IMMUNOLOGIE du MELANOME MALIN.....	46
I - Arguments cliniques.....	46
II - Arguments expérimentaux.....	48
DIAGNOSTIC des MELANOMES MALINS.....	54
I - Diagnostic positif.....	54
II - Diagnostic différentiel.....	63
TRAITEMENT du MELANOME MALIN.....	65
I - Traitement de la tumeur primitive.....	65
II - Traitement des adénopathies.....	71
III - Traitement des métastases localisées.....	86
EVOLUTION.....	87
I - Récidives locales.....	88
II - Evolution métastatique.....	88
OBSERVATIONS.....	93
RESULTATS - PRONOSTICS.....	117
CONCLUSIONS.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	I

